

# Patients reported outcomes: istruzioni per l'uso. Patients reported outcomes: instruction for use.

**Antonella Cingolani**

Clinica Malattie Infettive, Università Cattolica S. Cuore, Fondazione Policlinico A. Gemelli, IRCCS, Roma.

**Autore  
per la corrispondenza:**

**Antonella Cingolani**  
Clinica Malattie Infettive,  
Università Cattolica S.  
Cuore,  
Fondazione Policlinico A.  
Gemelli, IRCCS, Roma

antonellacingolani9@gmail.com

**Keywords:**

Patient-reported outcomes;  
HIV; Quality of life; Health-related Quality of life

**Potenziali conflitti  
di interesse:** nessuno

JHA 2018; 3(3): 62-65

DOI: 10.19198/JHA31454

**Riassunto**

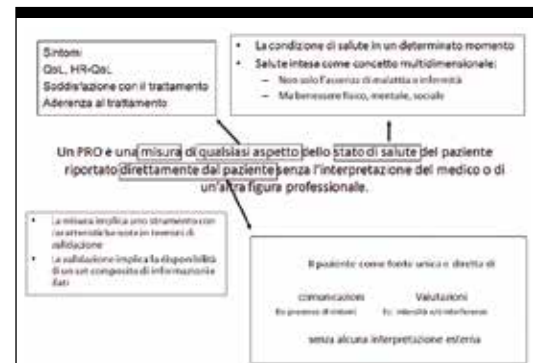
Un *patient reported outcome* (PRO) viene definito come qualsiasi indicazione di esito clinico riportata direttamente dal paziente, senza l'interpretazione del dato da parte del medico o di qualsiasi altra figura professionale. La misurazione dei PRO riguarda qualsiasi aspetto della salute del paziente intesa come non soltanto assenza di infermità ma benessere globale, cioè fisico, mentale, sociale. Nell'ambito dell'infezione da HIV, la misurazione dei PRO si è dimostrata di notevole utilità nella gestione clinica e nei trial comparativi su differenti regimi antiretrovirali. In questo articolo si discutono i diversi strumenti proposti per la valutazione dei PRO.

**Abstract**

*Patient-reported outcomes (PROs) have been defined as any report of the status of a patient's health condition that comes directly from the patient, without interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else. These tools enable assessment of patient-reported health status for physical, mental, and social well-being. In the context of HIV infection, PRO evaluation has been proved useful in the patients' clinical management and in clinical trials comparing different antiretroviral regimens. This article will discuss several proposed tools for PRO assessment.*

Un *patient reported outcome* (PRO) viene definito come qualsiasi indicazione di esito clinico riportata direttamente dal paziente senza l'interpretazione del dato da parte del medico o di qualsiasi altra figura professionale (1). La definizione di PRO (maggiormente dettagliata in Figura 1) prende in considerazione diversi aspetti che rivestono tutti un'importanza rilevante nell'applicazione di tali outcomes nella pratica clinica. Innanzitutto la valutazione dei PRO prevede una misurazione (tramite questionari specifici) e criteri di validazione dei questionari utilizzati che possono variare per patologia. Molti strumenti validati ed utilizzati per patologie croniche come il diabete o l'ipertensione non possono essere utilizzati se non prima validati per altre patologie croniche come l'infezione da HIV. La misurazione dei PRO riguarda qualsiasi aspetto della salute del paziente intesa come non soltanto assenza di infermità ma benessere globale e cioè fisico, mentale, sociale. Gli ambiti su cui si possono utilizzare i PRO riguardano principalmente la qualità della vita, la qualità della vita correlata alla salute (HR-QoL), l'aderenza alla terapia, i sintomi, la soddisfazione con il trattamento. Gli strumenti di misurazione dei PRO possono essere utilizzati in differenti contesti clinici, come trial clinici per la valutazione

dei benefici terapeutici del prodotto farmaceutico in sviluppo, o per supportare le indicazioni prescrittive dal punto di vista del paziente o al fine di misurare l'effetto di un intervento medico su uno o più concetti come la qualità di vita, l'aderenza, i sintomi, l'aspetto funzionale, la gravità della malattia, la soddisfazione del trattamento. Un altro contesto è rappresentato da studi di "real world" (ricerche di mercato, studi di costo/efficacia, ricerche di sanità pubblica) al fine di valutare aspetti come i bisogni



**Figura 1.** Definizione composta di Patient Reported Outcome (PRO).

di cura dei pazienti, l'accettabilità di prodotti farmaceutici, la preferenza dei pazienti rispetto a prodotti differenti, l'aderenza e i fattori a essa correlati. Un ulteriore contesto è rappresentato dagli studi di pratica clinica dove particolare importanza rivestono l'identificazione e il monitoraggio dei sintomi riportati dai pazienti, le difficoltà nell'assumere le terapie, i bisogni di salute non soddisfatti, tutti fattori fondamentali al fine di condividere le decisioni mediche con il paziente stesso.

In considerazione della diffusione della terapia antiretrovirale (ART), e della trasformazione della malattia da HIV in una condizione cronica, nel corso degli ultimi anni sta rivestendo sempre maggiore importanza l'impatto che tali terapie possono avere su molti aspetti della vita del paziente con infezione da HIV, spesso in precedenza sottovalutati.

La disponibilità degli attuali regimi antiretrovirali, generalmente associati a livelli di efficacia superiori all'80% nel paziente che inizia una ART, rende necessario spostare l'attenzione dai classici outcome di efficacia virologica e immunologica verso nuovi standard di efficacia, di cui i PRO rappresentano senz'altro un aspetto rilevante e innovativo.

I PRO si sono dimostrati estremamente utili nella gestione clinica dell'infezione da HIV. Rispetto ai protocolli di raccolta degli eventi avversi, essi si sono rivelati strumenti maggiormente sensibili (2,3), così come si è osservato che sintomi riportati dai pazienti, quali fatica, febbre, appetito, disturbi del sonno e dolore muscolare e articolare erano correlati più strettamente con misure di QoL, salute fisica, ospedalizzazione e sopravvivenza rispetto a quanto riportato del medico (4-6). Inoltre, è stato dimostrato come più elevati punteggi di sintomi riportati dai pazienti, dubbi riguardo possibili effetti collaterali e persistenza dei sintomi dopo l'inizio della ART siano associati a più bassi livelli di aderenza al trattamento (7,8) e a un rischio aumentato di interruzione del rapporto di fiducia con il proprio medico curante (9,10). Il valore dei PRO è inoltre stato recentemente riconosciuto negli USA dalla Food and Drug Administration, che ha lanciato l'iniziativa Patient-Focused Drug Development, con lo scopo di ottenere valutazioni specifiche dalla prospettiva del paziente su determinate patologie inclusa l'HIV/AIDS.

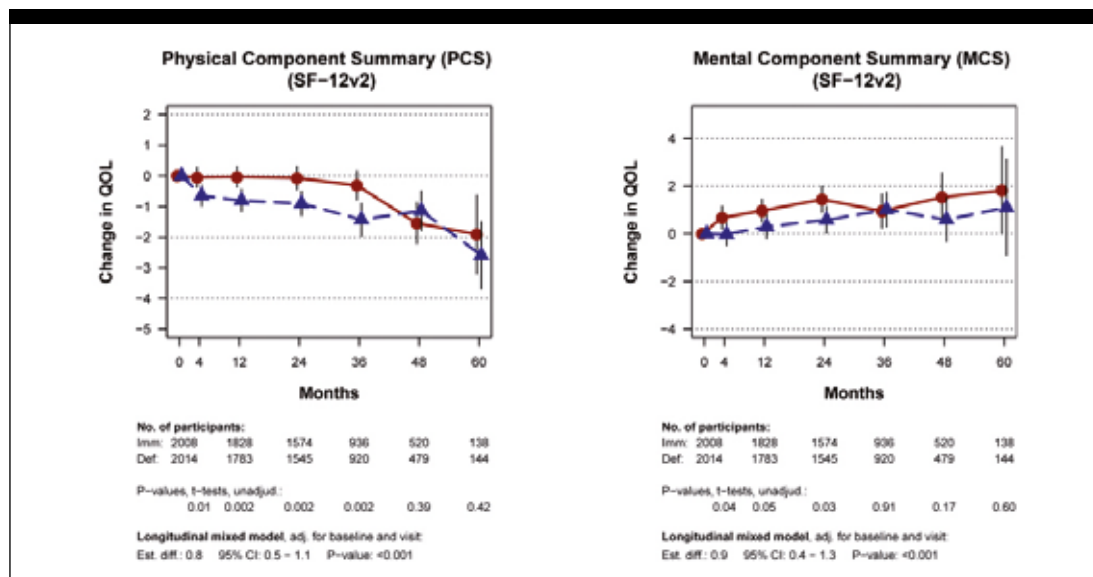
La misurazione dei PRO si è dimostrata di notevole utilità anche in trial comparativi su differenti regimi antiretrovirali. In particolare, i dati più rilevanti in letteratura riguardano studi di paragone tra regimi

contenenti inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) e regimi contenenti inibitori delle proteasi (PI), mentre sono assai più limitati studi di paragone tra regimi contenenti farmaci all'interno della stessa classe (9).

Ma un aspetto tutt'oggi ancora da definire è quali siano vantaggi e svantaggi dei differenti strumenti di misurazione dei PRO in modo da costruire una batteria di strumenti che sia utilizzabile al meglio nei trial clinici. In una recente revisione sistematica di letteratura, si è valutato l'utilizzo dei PRO in trial clinici su NNRTI e si sono identificati 27 strumenti di valutazione (11). Tra essi, il Medical Outcomes Study HIV Health Survey (MOS-HIV) si è dimostrato il più comunemente utilizzato (8 trial). Il 65% dei trial includeva almeno uno strumento di misurazione multidimensionale di QoL (HRQL) mentre altri strumenti validati misuravano il sonno (5 trial), la depressione (5 trial), l'ansia (4 trial), sintomi psichiatrici e valutazioni rispetto ai farmaci anti-HIV (2 trial). Nonostante ciascuno strumento di misurazione dei PRO fornisca informazioni assai rilevanti, è di cruciale importanza valutare pro e contro di ogni strumento, particolarmente in termini di sensibilità e specificità nel catturare gli aspetti legati al paziente che possano rivestire maggiore importanza.

Molto spesso strumenti derivati da quanto prodotto in termini generici sono stati applicati e normalizzati all'infezione da HIV. È il caso di strumenti di HRQL come il MOSHIV, il Functional Assessment of HIV Infection (FAHI) e WHOQOL-HIV BREF, che sono stati mutuati a partire da strumenti generici come SF-20, Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) e il WHOQOL-BREF, includendo considerazioni e aspetti che derivavano direttamente da pazienti con infezione da HIV o da medici che curavano i pazienti con infezione da HIV stessa. Gli autori sono generalmente concordi nel ritenere tali strumenti specifici per l'infezione da HIV molto utili in termini di misurazioni psicometriche nella popolazione HIV, mentre rivestono meno valore rispetto ai test generici laddove si voglia andare a includere tali misurazioni in valutazioni clinico-economiche tramite health technology assessment (11).

Solo negli ultimi anni i trials clinici hanno previsto nel loro disegno originale un'analisi di valutazione dei PRO (12-14). Uno dei primi studi in cui è stata effettuata tale analisi è rappresentato dallo studio STAR, studio di confronto in pazienti naïve alla ART tra due regimi "single tablet" (rilpivirina/FTC/



**Figura 2.** Miglioramento della qualità della vita dopo inizio immediato della cART nello studio STAR (Modificato da Lifson AR, et al. AIDS, 2017).

tenofovir vs efavirenz/FTC/tenofovir) (12). Complessivamente i pazienti di questo studio hanno mostrato elevati livelli di aderenza autoriporata e di soddisfazione al trattamento in entrambi i gruppi, nonché un miglioramento della qualità di vita in entrambi i gruppi in studio. Inoltre, è stata osservata una differenza in termini di tollerabilità tra i due regimi, a favore del braccio contenente rilpivirina. Il vero fattore aggiunto della strategia di trattamento single tablet, oltre alla maneggevolezza del regime, è rappresentato dall'importante riduzione dei sintomi collegati al trattamento e questo si associa a un miglioramento dell'aderenza stessa. Una bassa aderenza è stata associata a un incremento globale dei sintomi, e in particolare disturbi del sonno, fatica, ansia, così come a un peggiore outcome virologico. Nell'analisi snapshot effettuata nello studio STAR, una percentuale più elevata di pazienti nello strato di aderenza <95% nel gruppo efavirenz/FTC/tenofovir ha interrotto il trattamento per effetti collaterali, e questo suggerisce che il declino di aderenza sia un fattore sintomo-correlato. Nei pazienti dello studio, naïve al trattamento antiretrovirale, è stata dimostrata una riduzione dal baseline nella maggior parte degli item HIV Symptom Index Questionnaire (SIQ) in maniera simile nei due bracci di studio, e questo aspetto probabilmente riflette il miglioramento in termini di salute legato all'au-

mento dei linfociti CD4, a una minore replicazione virale, a una minore preoccupazione legata all'infezione da HIV dal momento che il paziente inizia la terapia. Sebbene l'applicazione dei PRO allo studio STAR presenti dei limiti legati per esempio all'effettiva completezza del questionario che può essersi ridotta nel tempo nei singoli pazienti, al fatto di essere uno studio randomizzato in aperto, cosa che potrebbe aver creato un bias nel paziente randomizzato a effettuare un regime di trattamento non "nuovo" come efavirenz/FTC/tenofovir rispetto all'altro regime "innovativo" come rilpivirina/FTC/tenofovir, o al fatto che nello studio si è creato un effetto "ceiling", con una percentuale di risposte verso l'ottimale molto alta nei due gruppi di studio che ha reso difficile differenziare i due gruppi, non riduce comunque il valore effettivo dello studio nell'aver reso i PRO un outcome indispensabile nella valutazione di trattamenti ormai giunti a livelli di efficacia estremamente elevati.

La valutazione dei PRO ha anche consentito di effettuare una comparazione tra lo stato di salute della popolazione con infezione da HIV rispetto alla popolazione con altre patologie croniche. In particolare, in uno studio cross-sectional effettuato in Olanda, si è fatta una valutazione comparativa di HRQoL mediante Medical Outcomes Study Short Form 36-item in persone con infezione da HIV in trattamento

antiretrovirale da più di 6 mesi e in persone con altre patologie croniche come il diabete mellito di tipo 1 e 2 e l'artrite reumatoide. I risultati di questo studio hanno documentato che le persone con infezione da HIV hanno una salute mentale ridotta rispetto alle altre patologie croniche, suggerendo potenziali strategie di intervento ad hoc sulla popolazione con infezione da HIV (15).

Inoltre, altro aspetto estremamente attuale, in cui sono stati analizzati i PRO come outcome specifico, è rappresentato dal timing di inizio della terapia antiretrovirale nei pazienti HIV naive alla terapia. Nell'ambito dei diversi sottostudi dello studio START è stata effettuata una valutazione sulla qualità di vita nei pazienti che iniziano terapia preco-

cemente, a confronto con i pazienti che la iniziano più tardivamente. È stato utilizzato lo Short-Form 12-Item Health Survey, e i risultati hanno mostrato un incremento modesto seppur statisticamente significativo della QoL nei pazienti che iniziavano terapia antiretrovirale precocemente rispetto a chi la iniziava più tardivamente (Figura 2) (16).

In conclusione, si può affermare che la misurazione dei PRO sta diventando sempre più una valutazione essenziale per l'analisi dello stato di salute globale del paziente con patologia da HIV; sono necessari tuttavia degli studi che consentano di valutare strumenti già utilizzati per altre patologie croniche in modo da standardizzare gli strumenti a disposizione. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Aberg JA, Gallant JE, Anderson J, et al. *Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis. 2004; 39: 609-29.
2. Justice AC, Rabeneck L, Hays RD, et al. *Sensitivity, specificity, reliability, and clinical validity of provider-reported symptoms: a comparison with self-reported symptoms*. Outcomes Committee of the AIDS Clinical Trials Group. J Acquir Immune Defic Syndr. 1999; 21: 126-33.
3. Raboud J, Lesosky M, Sterling S, et al. *An estimate of the proportion of symptoms reported in self-administered questionnaires that are captured as adverse drug events in an observational database*. HIV Clin Trials. 2007; 8: 311-9.
4. Briongos Figuero LS, Bachiller Luque P, et al. *Assessment of factors influencing health-related quality of life in HIV-infected patients*. HIV Med. 2011; 12: 22-30.
5. Degroote S, Vogelaers D, Vandijck DM. *What determines health-related quality of life among people living with HIV: an updated review of the literature*. Arch Public Health. 2014; 72: 40.
6. Justice AC, Chang CH, Rabeneck L, Zackin R. *Clinical importance of provider-reported HIV symptoms compared with patient-report*. Med Care. 2001; 39: 397-408.
7. Preau M, Lepout C, Salmon-Ceron D, et al. *Health-related quality of life and patient-provider relationships in HIV-infected patients during the first three years after starting PI-containing antiretroviral treatment*. AIDS Care. 2004; 16: 649-61.
8. Preau M, Lepout C, Villes V, et al. *Prevalence and predictors of deterioration of a trustful patient-provider relationship among HIV-infected persons treated with antiretroviral therapy*. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008; 47: 467-71.
9. Cooper V, Gellaitry G, Hankins M, et al. *The influence of symptom experiences and attributions on adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a six-month prospective, follow-up study*. AIDS Care. 2009; 21: 520-8.
10. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, et al. *Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection*. J Acquir Immune Defic Syndr. 2001; 28: 445-9.
11. Simpson et al. *Health and Quality of Life Outcomes 2013*, 11: 164.
12. Cooper V, Moyle GJ, Fisher M, et al. *Beliefs about antiretroviral therapy, treatment adherence and quality of life in a 48-week randomised study of continuation of zidovudine/lamivudine or switch to tenofovir DF/emtricitabine, each with efavirenz*. AIDS Care. 2011; 23: 705-13.
13. Wilkins EL, Cohen CJ, Trottier B, et al. *Patient-reported outcomes in the single-tablet regimen (STaR) trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral treatment-naïve adults infected with HIV-1 through 48 weeks of treatment*. AIDS Care. 2016; 28: 401.
14. Behrens G, Rijnders B, Nelson M, et al. *Rilpivirine versus efavirenz with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected patients with HIV-1 RNA  $\leq 100,000$  copies/mL: week 96 pooled ECHO/THRIVE subanalysis*. AIDS Patient Care STDS. 2014; 28: 168-75.
15. Engelhard EAN, Smit C, van Dijk PR, Kuijper TM. *Health-related quality of life of people with HIV: an assessment of patient related factors and comparison with other chronic diseases*. AIDS. 2018; 32: 103-12.
16. Lifson AR1, Grund B, Gardner EM. *Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection*. AIDS. 2017; 31: 953-963.