Patient-Related Outcomes [PROs]: Metodologia e Misurazione

Paola Muti

McMaster University
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Fondazione theBRIDGE SCIENZA TRA CLINICA E SOCIETÀ
COALITION HIV L'ITALIA FERMA L'AIDS

Conflitto di Interesse

Aboca Studio di Fase IV

Clinical Trial di Fase II

Che cosa sono i “Patient-Reported-Outcome”?

“*A patient-reported outcome (PRO) is “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*” (FDA 2009)

Misura dei Patient-Reported-Outcomes (PROMs)

Patient-reported outcome measures (PROMs) rappresentano gli strumenti che vengono utilizzati per misurare i PRO. Si tratta di questionari standardizzati e validati.

La loro compilazione avviende durante le fasi peri-operative dell'intervento:

a) caratterizzano la percezione del paziente rispetto allo stato della propria salute

b) permettono una valutazione del generale e specifica dello stato di salute dei pazienti

c) rappresentano anche una misura di efficacia clinica e di safety dell'intervento

Perche' e' fondamentale usare i PRO negli studi clinici?

Molto spesso gli "outcome" riportati direttamente dai pazienti attraverso questionari auto-compilati correlano poco con gli effetti propriamente clinici degli studi.

Müller-Bühl (2003) in 150 pazienti affetti da arteriopatia obliterante degli arti inferiori, la correlazione tra variabili emodinamiche quali doppler arterioso e l'indicatore relativo alla "Qualita' della Vita" era estremamente debole.

Perche' e' fondamentale usare i PROM negli studi clinici?

I PROM diventano inoltre essenziali per la valutazione oggettiva degli effetti del'intervento non sono disponibili quali per esempio:

le sindromi dolorose, la fatica, sindromi come quelle dell'intestino irritabile, disfunzioni sessuali ed eventi avversi quali il senso di nausea, e l'ansia.

Appaiono di rilevanza decisionale nelle situazioni cliniche dove esiste un equilibrio tra effetti terapeutici positivi ed effetti avversi

Definizione della funzione dei PROMs

Esistono diverse modalita' per la definizione e la classificazione della misura dei PROMs e di cio' che essi devono misurare (*construtto*).

I report dai pazienti possono includere:

Segni (manifestazioni osservabili di una condizione)

Sensazioni (spesso classificate come "sintomi" attribuibili alla malattia o al trattamento)

Funzional Status (per esempio, possibilita' dell'individuo a condurre le proprie attivita' quotidiane relative al soddisfacimento dei bisogni quotidiani). Percezione generale dello stato di benessere

Soddisfazione rispetto al trattamento

Effetti avversi soggettivi relativi al trattamento

Aderenza "soggettiva" al trattamento

Qualita' della vita in relazione allo stato di salute (HRQoL)

Definizione della funzione dei PROMs

In genere, nella ricerca clinica, si utilizzano come strumenti di misurazione dei PRO interviste proposto da assistenti alla ricerca, questionari auto-compilati, diari.

Le interviste sono piu' costose, ma riducono gli errori e il numero di missing data. I questionari auto-compilati sono meno costosi, ma possono presentare spesso assenza di risposta in alcun items e assenza di risposte. In genere, si usa come compromesso, questionari auto-compilato sotto supervision.

E' necessario che la ricercatrice identifichi il PRO e il relative strumento di misura piu' "adatti" ai pazienti (eta', sesso, gravita' dello stato di malattia, condizioni generali), allo studio da condurre e conoscere o valutarne la validita' dello strumento utilizzato.

HRQoL

HRQoL e' uno dei piu' important PRO. Si puo' semplicemente chiedere "Come e' la qualita' della tua vita?" oppure si puo' chiedere in modo piu' sofisticato includendo piu' *domains (*cioe' aree di esperienza che vogliamo misurare*)*

-Cura di se stessi

-Salute fisica

-Emotional Function

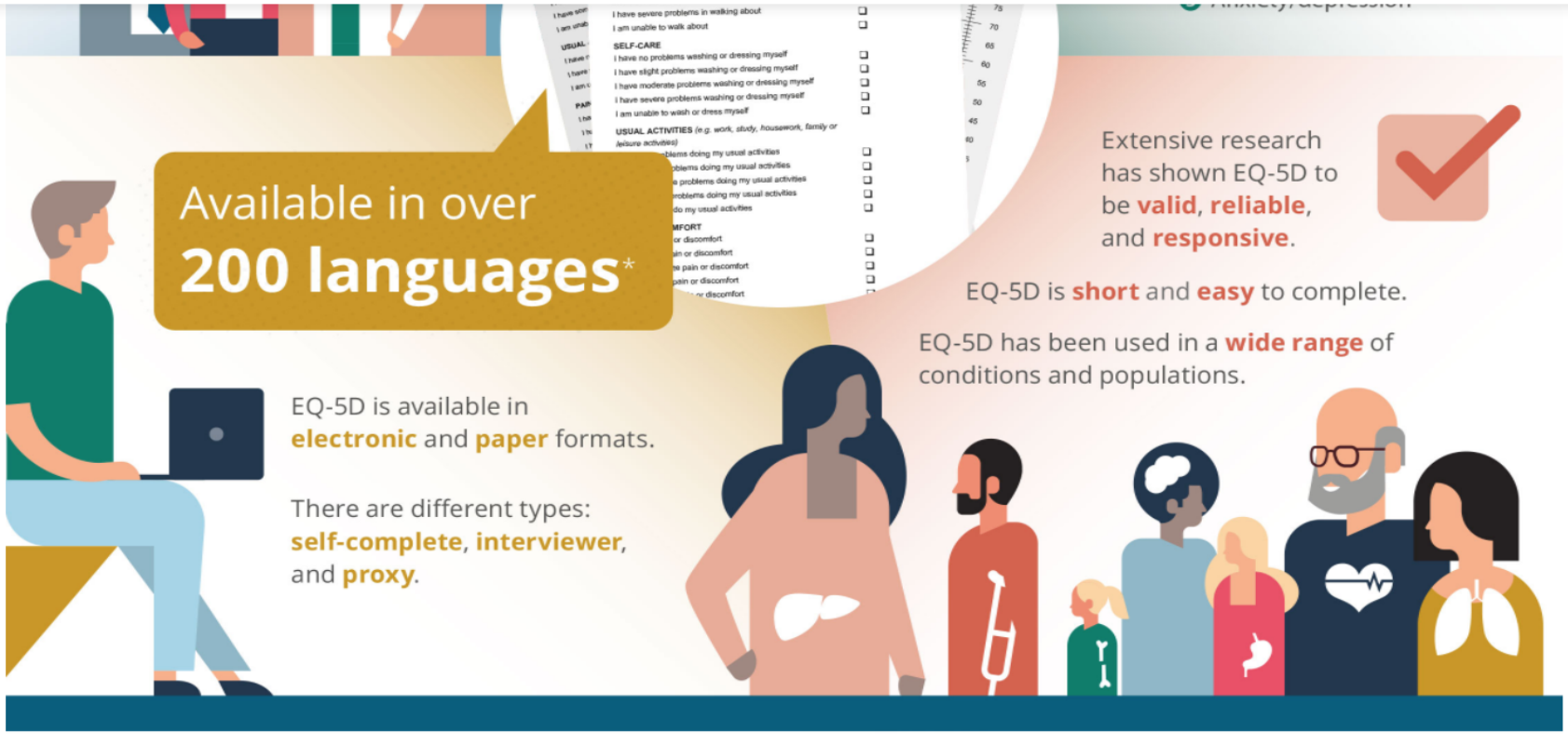
-Social Function

Ciascun *domain* prevede una serie di items o domande relative all'area che vogliamo studiare.

Questi ampi approcci sono definiti "Generic Instruments" e permettono spesso di confrontare tra loro questa dimensione attraverso studi e patologie diverse. Questi questionari includono Quality of Well-Being Questionnaire and the European Quality of Life Measure (EUROQOL) e anche forme piu' brevi.

Un approccio alternativo e' e' quello di focalizzarsi su construtti piu' specifici: I PROMs possono essere relativi ad una funzione particolare (per esempio, il sonno) oppure relativi ad una specifica patologia (diabete, arteriopatia obliterante periferica) oppure ad una specifica popolazione (anziani con multimorbidita').

"**EQ-5D is the most widely used multi attribute utility (MAU) instrument for measuring health-related quality of life in cost-effectiveness analysis** | The EQ-5D-3L was the most widely used MAU instrument in cost effectiveness analyses published in 2010, included in 77% of studies that reported the instrument used (Wisløff et al, 2014). [research to be undertaken to update this stat]."



EuroQol

- Is the single **organisation** that manages the distribution and licensing of the EQ-5D.
- Consists of a **large global network** of experts who are committed to ongoing research.
- Provides EQ-5D for **free to non-commercial organisations**, after they register to use it (commercial users are charged a fee).
- Foundation is a **non-profit-making** organisation that invests all income into EQ-5D research, education, and user support.

EQ-5D

www.euroqol.org

*Currently 117 unique countries, 98 unique languages, and 209 country-language combinations.

EQ-5D-3L | About

The 3-level version of EQ-5D (EQ-5D-3L) was introduced in 1990 by the EuroQol Group. The EQ-5D-3L essentially consists of 2 pages: the EQ-5D descriptive system and the EQ visual analogue scale (EQ VAS).

The EQ-5D-3L descriptive system comprises the following five dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression. Each dimension has 3 levels: no problems, some problems, and extreme problems. The patient is asked to indicate his/her health state by ticking the box next to the most appropriate statement in each of the five dimensions. This decision results into a 1-digit number that expresses the level selected for that dimension. The digits for the five dimensions can be combined into a 5-digit number that describes the patient's health state.

The EQ VAS records the patient's self-rated health on a vertical visual analogue scale where the endpoints are labelled 'Best imaginable health state' and 'Worst imaginable health state'. The VAS can be used as a quantitative measure of health outcome that reflects the patient's own judgement.

EQ-5D-3L is available in more than 170 languages and in various modes of administration.

(Version 18APR2017)

EQ-5D-3L

Under each heading, please tick the ONE box that best describes your health TODAY.

MOBILITY

- I have no problems in walking about ❑
- I have some problems in walking about ❑
- I am confined to bed ❑

SELF-CARE

- I have no problems with self-care ❑
- I have some problems washing or dressing myself ❑
- I am unable to wash or dress myself ❑

USUAL ACTIVITIES *(e.g. work, study, housework, family or leisure activities)*

- I have no problems with performing my usual activities ❑
- I have some problems with performing my usual activities ❑
- I am unable to perform my usual activities ❑

PAIN / DISCOMFORT

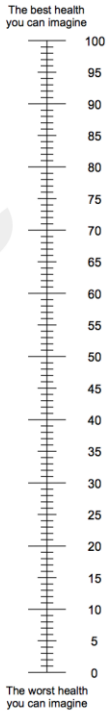
- I have no pain or discomfort ❑
- I have moderate pain or discomfort ❑
- I have extreme pain or discomfort ❑

ANXIETY / DEPRESSION

- I am not anxious or depressed ❑
- I am moderately anxious or depressed ❑
- I am extremely anxious or depressed ❑

- We would like to know how good or bad your health is TODAY.
- This scale is numbered from 0 to 100.
- 100 means the best health you can imagine.
  0 means the worst health you can imagine.
- Please mark an X on the scale to indicate how your health is TODAY.
- Now, write the number you marked on the scale in the box below.

YOUR HEALTH TODAY = ☐



© 1990 EuroQol Research Foundation. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Research Foundation. UK (English) v2.1

Sample

MOBILITY

I have no problems in walking about

I have some problems in walking about

I am confined to bed

© EuroQol Research Foundation. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Research Foundation. UK (English) v2.1

Previous

Next

ANXIETY / DEPRESSION

I am not anxious or depressed

I am moderately anxious or depressed

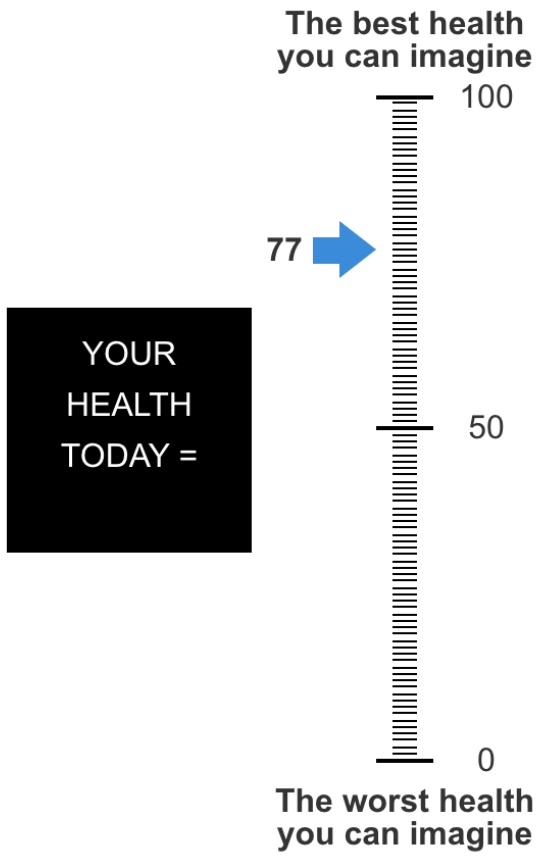
I am extremely anxious or depressed

© EuroQol Research Foundation. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Research Foundation. UK (English) v2.1

Previous

Next

Please indicate on the scale how your health is TODAY.



© EuroQol Research Foundation. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Research Foundation. UK (English) v2.1

Previous

Next

ST. GEORGE'S RESPIRATORY QUESTIONNAIRE
ORIGINAL ENGLISH VERSION

ST. GEORGE'S RESPIRATORY QUESTIONNAIRE (SGRQ)

This questionnaire is designed to help us learn much more about how your breathing is troubling you and how it affects your life. We are using it to find out which aspects of your illness cause you most problems, rather than what the doctors and nurses think your problems are.

Please read the instructions carefully and ask if you do not understand anything. Do not spend too long deciding about your answers.

Before completing the rest of the questionnaire:

Please tick in one box to show how you describe your current health:

Very good	Good	Fair	Poor	Very poor
☐	☐	☐	☐	☐

Section 3

Some more questions about your cough and breathlessness these days.

Please tick (✓) in ***each box*** that applies to you ***these days***:

	True	False
My cough hurts	☐	☐
My cough makes me tired	☐	☐
I am breathless when I talk	☐	☐
I am breathless when I bend over	☐	☐
My cough or breathing disturbs my sleep	☐	☐
I get exhausted easily	☐	☐

Section 4

Questions about other effects that your chest trouble may have on you these days.

Please tick (✓) in ***each box*** that applies to you ***these days***:

	True	False
My cough or breathing is embarrassing in public	☐	☐
My chest trouble is a nuisance to my family, friends or neighbours	☐	☐
I get afraid or panic when I cannot get my breath	☐	☐
I feel that I am not in control of my chest problem	☐	☐
I do not expect my chest to get any better	☐	☐
I have become frail or an invalid because of my chest	☐	☐
Exercise is not safe for me	☐	☐
Everything seems too much of an effort	☐	☐

Section 5

Questions about your medication, if you are receiving no medication go straight to section 6.

Please tick (✓) in ***each box*** that applies to you ***these days***:

	True	False
My medication does not help me very much	☐	☐
I get embarrassed using my medication in public	☐	☐
I have unpleasant side effects from my medication	☐	☐
My medication interferes with my life a lot	☐	☐

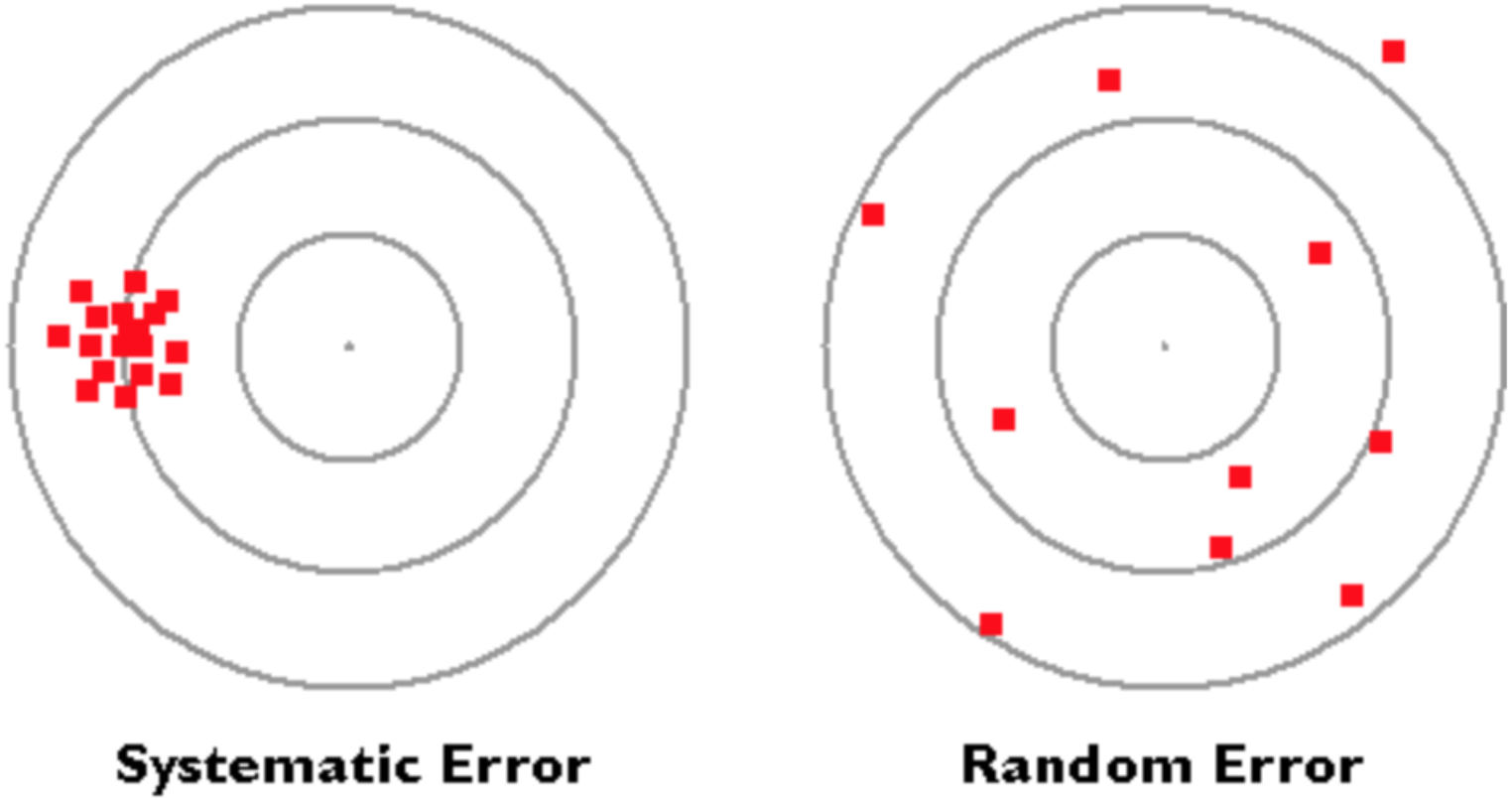
continued…

Variabilita’

Il problema della variabilita’ e’ importante.

Diversi gruppi di pazienti possono attribuire valori diversi ad un particolare cambiamento positivo (variazione inter-individuale) mentre uno stesso paziente puo’ fare lo stesso in diversi momenti della sua vita o del suo percorso diagnostic-terapeutico (variabilita’ intra-individuale)

ERRORI DI MISURA



Caratteristiche di uno strumento di PROM

- Riproducibilita’
- Reliability
- Responsiveness

Riproducibilita': E' il grado di concordanza tra i risultati di uno stesso questionario sottoposto allo stesso paziente molteplici volte utilizzando la stessa metodologia di somministrazione

Reliability: si osserva quando la variabilita' della misura del PRO tra pazienti (signal) e' piu' grande della variabilita' all'interno del singolo paziente (noise)

Responsiveness: si riferisce all'abilita' del questionario di identificare modificazioni di stato. Se il trattamento induce una <u>importante</u> differenza (positive o negative) nello HRQoL, le ricercatrici devono essere sicure di essere in grado di osservarla.

E' direttamente connessa alla grandezza della differenza di effetto (negativa o positiva) tra i pazienti che l'hanno osservata in confronto ai pazienti che non l'hanno osservata

Validita’:

Validity Studies with Gold Standard (Doeas HRQoL do predict death?)

Validity Studies Without Gold Standard

Criterion Validity (Validity with Gold Standard)

Nel primo caso ci si affida per esempio alla prova di *validità per criterio*, detta anche validità empirica, si riferisce alla correlazione esistente tra lo strumento in esame ed altre variabili già considerate come misure affidabili.

Per esempio il questionario sara’ definite come valido se la variabilita’ nella sopravvivenza dei pazienti (gold Standard) e’ spiegata dalle variabili del questionario in oggetto. La percezione del proprio stato di salute e’ un importante predittore di sopravvivenza.

Validity Studies
Without Gold Standard

Construct Validation

Teoricamente deriva dalla tipo di domain che si vuole esplorare

Si sviluppa dal confronto tra la relazione logica che dovrebbe esistere tra una “misura” e le caratteristiche del paziente e gruppi di pazienti in studio

Construct Validation (Guyatt,1993)

The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire was designed to measure disease-specific HRQL –

30 items directed at 4 domains: bowel symptoms, systemic symptoms. emotional function, and social function

42 patients with inflammatorybowel disease on two occasions separated by 1 month

At the time the investigation was planned, the investigators made predictions about how change in the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire score should relate to change in the other measures if this questionnaire was really measuring HRQL.

Construct validation

Variable	*Quantity*	*Multiple*	*Total*
Number of liquid or soft stools per day		2	
Abdominal pain (0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe)		5	
General well being (0 = well, 1 = slightly under par, 2 = poor, 3 = very poor, 4 = terrible)		7	
Number of complications: arthralgias, iritis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosa, aphthous ulcerations, anal fissure, anal fistula, anal abscess, fever > 37° past week, intestinal obstruction		20	
Opiates for diarrhea (no = 0, yes = 1,)		30	
Abdominal mass (no = 0, questionable = 2, yes = 5)		10	
Deviation from normal hematocrit (N = 42 for female, 47 for male)		6	
% deviation from standard weight		1	
Total CDAI			

From Best *et al*[22]: CDAI < 150 = remission; > 450 = severely ill.

Construct Validation (Guyatt et al., 1993)

1. Some relation (correlation ~ 0.3) should exist between change in the **Disease Activity Index** and change in the bowel-symptoms dimension of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. Correlation observed was 0.33.
2. Some relation (correlation ~ 0.3) should exist between change in the **Disease Activity Index** and change in the systemic-symptoms dimension of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. Correlation observed was 0.04.

Interpretability

Per uno strumento valutativo, e’ importante che sappia identificare se una particolare modificazione nello “score” di valutazione corrisponde ad un piccolo ma importante “cambiamento” (miglioramento o deterioramento), oppure ad un cambiamento moderato oppure ampio.

- Per esempio uno studio ha mostrato come in un domain con 7 items, modificazioni rilevate per 3 o 4 di essi rappresenta un piccolo effetto, modificazioni in 5 o 6 rappresentano un effetto moderato e che modificazioni di 7 rappresentano un grande effetto.

MDI E PERCHE' E' NECESSARIO AVERE UNA MDI

La "*Minima Differenza Importante*" viene definita come la differenza piu' piccola nello score valutativo nell' outcome di interesse che il paziente informato (o i suoi proxies informati) percepiscono come importante, sia come effetti benefici o dannosi, e che puo' condurre il paziente o il clinico a modificare il trattamento (management) del paziente.

Stimare la MID e' importante perche":

a) Rappresenta la chiave interpretativa dello score

b) Offre priorita' all'esperienza diretta del paziente e lega queste priorita' alle interpretazione del clinico.

c) Permette di caratterizzare il successo di una terapia

d) Permette la stima dell'effett size per i calcoli di potenza degli studi;

e) Permette la definizione del paziente come responder della terapia

Checklist per Sviluppo/Identicazione di PRO

Quali sono i pazienti da coinvolgere nello studio
Quali sono i PRO che vogliamo considerare e quale e’ il razionale per la selezione dei PRO identificati
Quali sono i domains che vogliamo includere e quale e’ il razionale per la selezione dei domains identificati
Quali sono i PROM che vogliamo includere per ciascun domain (specific and/or generic measures)
Gli strumenti scelti effettivamente funzionano come dovrebbero funzionare –Validita’?
Gli strumenti scelti hanno caratteristiche di ripetibilita’, reliability, rensponsiveness, nella popolazione di pazienti che vogliamo includere

Conclusioni

Ci sono importanti ragioni di ottimismo per l’impatto che i PRO hanno avuto nella pratica clinica (miglioramenti nel campo della diagnosi e nel miglioramento della comunicazione tra paziente e medico) specialmente per i pazienti HIV, tuttavia molto deve essere in questo campo fatto per integrare i PRO tra le variabili che in modo sistematico e routinario vengono raccolte ed utilizzate in campo clinico e sociale