

**LA QUALITÀ DI VITA COME MISURA DI OUTCOME PRIMARIO NEI TRIAL CLINICI: PRO E CONTRO
ANALISI DELLE PROBLEMATICHE METODOLOGICHE.****G. Filippini****Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta - Milano**

Secondo la definizione dell'OMS "La qualità della vita è la percezione soggettiva che un individuo ha della propria posizione nella vita, nel contesto di una cultura e di un insieme di valori nei quali egli vive, anche in relazione ai propri obiettivi, aspettative e preoccupazioni". [1] Se siamo d'accordo con questa definizione, possiamo considerare la QdV come la risultante di un'integrazione complessa tra la percezione del proprio stato di salute fisica e psicologico-emotiva, il livello di indipendenza, le relazioni sociali e l'interazione con il contesto ambientale. Penso che il primo problema da affrontare a questo livello sia quello di definire se gli strumenti che utilizziamo nei trial clinici misurano la QdV.

Accade quasi sempre negli studi clinici che il termine QdV sia utilizzato per indicare la percezione che un individuo ha del suo stato di salute (fisico e mentale) rilevato mediante questionari le cui domande riguardano le aree della funzione fisica, psicologica e del sociale. I questionari generici (concettualizzati per valutare aree che sono rilevanti per tutti i pazienti/individui, indipendentemente da età, sesso, malattia e trattamento) ma anche quelli specifici (orientati cioè al tipo di malattia), se pur ineccepibili sotto il profilo psicometrico, prevedono domini, pesi e trattamento dei pesi predefiniti, e che possono essere non rilevanti o non importanti per l'individuo. Se un individuo percepisce che il suo stato di salute è scadente, può percepire che anche la sua QdV è bassa, ma ciò non è scontato. Viceversa per il fatto di percepire il suo stato di salute come eccellente anche la sua percezione di QdV può essere eccellente, ma anche questo non è scontato.

Negli studi sull'argomento, si ha quindi a che fare con una situazione in cui si tende di fatto ad attribuire la qualifica di "qualità della vita" allo stato di salute di un individuo.

Sono stati sviluppati anche strumenti più adeguati di valutazione soggettiva della QdV (SEIQoL) che permettono di sintetizzare in un unico punteggio il momento autovalutativo di un individuo. [2] Tuttavia gli strumenti SEIQoL sono utilizzati raramente perché il loro profilo psicometrico è debole. Si tratta di strumenti individualizzati perché le aree rilevanti per la QdV e la loro importanza relativa sono scelte dal malato durante un'intervista. Il metodo generico SEIQoL è stato anche adattato ad un formato questionario e modificato per essere specifico per malattia. [3]

La validità di contenuto degli strumenti QdV è uno dei problemi metodologici sottolineati nel draft di una direttiva emanata dall'FDA relativamente all'uso di outcome riportati dal paziente nelle sperimentazione cliniche controllate [4] Anche l'EMEA ha emanato un documento di riflessione sulle misure di QdV e la valutazione di efficacia dei farmaci. [5] L'EMEA adotta però un approccio generale e più flessibile mentre la FDA fornisce raccomandazioni più dirette. Entrambi i documenti ribadiscono che le misure di QdV devono essere esaustive riguardo ai domini di QdV rilevanti per i pazienti. Sono i pazienti che debbono scegliere le informazioni che andranno a costituire i vari domini, gli item del questionario, i pesi da assegnare alle risposte e il trattamento dei pesi.

Graziella Filippini.Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta via
Celoria 11

20133 Milano

Tel. 02 23942381

Fax 02 23942713

gfilippini@istituto-besta.it

La direttiva FDA identifica la ricerca qualitativa come la più idonea per identificare i concetti chiave per gli strumenti di QdV e per supportare la loro validità di contenuto, lasciando gli aspetti quantitativi e di profilo psicometrico in secondo piano. Questa scelta va nella direzione di creare strumenti che sottendano concetti e includano contenuti più orientati all'individuo rispetto agli strumenti tradizionali (es. SF36 o EORTC-QLQ-C30), anche se il processo di costruzione dei questionari può diventare più complesso e porre problemi metrici di difficile soluzione.

La riproducibilità delle misure di QdV è un presupposto per poter correlare le variazioni dei punteggi con i cambiamenti dello stato di salute attribuibili al trattamento. Di solito, la valutazione di riproducibilità avviene in fase di costruzione del questionario utilizzando coefficienti di consistenza interna e di riproducibilità test-retest. Tuttavia, il concetto e la percezione di QdV di un individuo possono cambiare nel corso di una malattia e il suo livello può mantenersi alto pur in presenza di un deterioramento dello stato di salute. Non vi è una soluzione metodologica definitiva su come trattare la variazione di risposta nel corso del follow-up.

Un altro aspetto di non poco conto da considerare è l'interpretazione dei risultati di un trial sia in termini assoluti che di differenze sui punteggi ottenuti tra i gruppi a confronto da strumenti di QdV. L'uso e l'interpretazione di questi strumenti non fanno parte del curriculum e della pratica dei medici e l'interpretazione dei risultati di un trial può risultare loro difficile se non controversa. In particolare, per quanto riguarda la misurazione e l'interpretazione della differenza di punteggio in due momenti distinti sullo stesso individuo, o tra gruppi di individui a confronto, esistono molteplici concetti distinti e metodi di analisi. [6] La stessa direttiva FDA sottolinea l'incertezza che circonda ancora questa materia e invita (chiede) nuovi risultati dalla ricerca.

Dal momento che FDA e EMEA valuteranno e approveranno le licenze dei farmaci caso per caso, dobbiamo aspettare per vedere come applicheranno le loro direttive. Ci auguriamo che esse proseguano nella direzione intrapresa, di autorizzare misure di outcome riportate dal paziente, solide concettualmente, riproducibili, valide; incorporate in trial clinici di buona qualità e con risultati interpretabili da pazienti e clinici.

BIBLIOGRAFIA

- (1) World Health Organisation. Classification of impairments, disabilities, and handicaps: a manual of classification relating to the consequences of disease. Geneva: WHO1980.
- (2) O'Boyle C, McGee HM, Hickey A, et al. The Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life (SEIQoL): Administration Manual. Dublin: Department of Psychology, Royal College of Surgeons in Ireland, 1993
- (3) Bradley C (1999) Achieving accessibility with quality : questionnaire measurement of condition-specific individualised quality of life. Proceedings of the British Psychological Society 7 (suppl 2): p 143
- (4) FDA. Draft guidance for industry on patient-reported outcome measures: use in medicinal product development to support labeling claims. Fed Register 2006; 71: 5862-63.
- (5) Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. July 25, 2005: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/1393104en.pdf> (accessed July 10, 2007).
- (6) Guyatt GH, Osoba D, Wu AW, Wyrwich KW, Norman GR; Clinical Significance Consensus Meeting Group (2002). Methods to explain the clinical significance of health status measures. *Mayo Clin Proc.* 77(4):371-83.