



**ISPOR**  
Italy-Rome Chapter

# L'UTILIZZO DEI PROS IN ITALIA, STATO DELL'ARTE E PUNTI DI VISTA DEI VARI PORTATORI DI INTERESSE

Rapporto per ISPOR Italy Rome Chapter

# 2



**ISPOR**  
Italy-Rome Chapter

# L'UTILIZZO DEI PROS IN ITALIA, STATO DELL'ARTE E PUNTI DI VISTA DEI VARI PORTATORI DI INTERESSE

Rapporto per ISPOR Italy Rome Chapter

## GRUPPO DI LAVORO:

• **Coordinatore:** **Elisabetta Brioschi**, Senior Value and Access manager, Daiichi Sankyo. **Andrea Marcellusi**, Università degli Studi di Milano, Presidente ISPOR Italy Rome Chapter

## • COORDINATORI DEI TRE SOTTOGRUPPI DI LAVORO:

**Francesco Malandrini**, SDA Bocconi School of Management, Italy and Faculty of Pharmacy, Paris-Saclay University, Orsay, France – Coordinatore del sottogruppo I. **Carlotta Galeone**, Bicocca-Applied Statistics Center (B-ASC), Università degli Studi di Milano Bicocca – Coordinatore del sottogruppo II. **Elisabetta Brioschi**, Senior Value and Access manager, **Daiichi Sankyo** - Coordinatore sottogruppo III

## • RESPONSABILE INTERVISTE E FACILITATORI:

**Angela Ragonese**, Psicologa clinica, CEIS, Università Tor Vergata. **Elisabetta Brioschi**, Senior Value and Access manager, Daiichi Sankyo

## • RAPPRESENTANTI DEL GRUPPO DI LAVORO:

**Accademia** - **Federica Turati** (Università degli Studi di Milano), **Martina Pipoli** (Università del Salento), **Umberto Restelli** (LIUC, Castellanza). **Azienda Farmaceutica** - **Andrea Tassone** (Sanofi), **Carolina Scauri** (Astrazeneca), **Daniela Ghislieri** (Roche), **Eleonora Buscemi** (Bayer), **Paolo di Rienzo** (Astellas), **Stella Baffini** (Lilly). **Regioni** - **Mariarosanna De Fina** (AOU R. Dulbecco, Catanzaro). **Società consulenza** - **Alessia Dinoia** (More Than Access), **Denis Ianak** (Cencora Pharmalex), **Francesca Donnalaja** (IQVIA), **Giulia Caffarelli** (Deloitte).

## • SI RINGRAZIANO GLI INTERLOCUTORI INTERVISTATI:

**Alberto Bortolami**, Responsabile area qualità delle cure, reti e percorsi – Regione Emilia Romagna. **Annalisa Scopinaro**, Presidente UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare. **Armando Genazzani**, Professore di farmacologia presso l'Università degli studi di Torino; Presidente SIF. **Chiara Roni**, Direttrice f.f. farmacia presidi ospedalieri Cattinara – Maggiore. **Claudio Jommi**, Professor of Management, Università del Piemonte Orientale. **Elisabetta Iannelli**, Segretario Generale FAVO. **Lara Gitto**, Professore Associato di Economia Politica Università degli Studi di Messina; Presidente CSE. **Mario Alberto Battaglia**, Direttore Generale AISM e Presidente FISM presso AISM. **Massimo di Maio**, Direttore dell'Oncologia medica universitaria delle Molinette di Torino e presidente AIOM. **Oriana Ciani**, Professore Associato Health Economics and HTA, SDA Bocconi School of Management. **Raimondo de Cristofaro**, Professore associato Medicina Interna presso Università Cattolica S. Cuore Facoltà di Medicina e Chirurgia "A. Gemelli". **Stefano Palcic**, Direttore Governance farmaceutica territoriale presso Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina; Professore a contratto di Farmacoeconomia presso Università degli Studi di Trieste..

# SOMMARIO

Sommario .....	1
Prefazione .....	3
Introduzione .....	4
Referenze Bibliografiche .....	4
<b>1 • Definizione dei PROs, misurazione (PROMs) e classificazione .....</b>	<b>8</b>
1.1 • Clinical Outcome Assessment (COA) .....	9
1.2 • Patient-Reported Outcomes (PROs) e Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) .....	11
1.3 • PROs/PROMs nella ricerca clinica .....	13
1.4 • PROs/PROMs nelle approvazioni EMA e FDA .....	15
1.5 • PROs/PROMs nelle decisioni AIFA .....	19
1.6 • PROs/PROMs nelle valutazioni economiche .....	21
1.7 • PROs/PROMs nella pratica clinica .....	22
Referenze Bibliografiche .....	24
<b>2 • Aspetti positivi e ambiti di incertezza relativi all'utilizzo dei PROMs .....</b>	<b>28</b>
2.1 • Benefici clinici, non clinici ed economici dei PROs/PROMs .....	29
2.2 • Benefici trasversali principali dell'uso dei PROMs .....	31
2.3 • Eterogeneità e criticità strutturali nell'utilizzo dei PROs/PROMs .....	33
Referenze Bibliografiche .....	35
<b>3 • L'evoluzione delle Raccomandazioni EMA sui PROs .....</b>	<b>37</b>
3.1 • La Strategia EMA sui PROs: <i>Strategic Reflection Paper</i> .....	39
3.2 • Linee guida EMA sull'uso dei PRO negli studi oncologici .....	41
3.3 • Le linee guida EUnetHTA .....	42
3.4 • Il contributo EFPIA alle metodologie EUnetHTA .....	43
3.5 • La Linea Guida del JCA sulla raccolta degli <i>outcome</i> .....	44
3.6 • Conclusione .....	45
Referenze Bibliografiche .....	46
<b>4 • Utilizzo PROs in Italia nella valutazione dei farmaci .....</b>	<b>47</b>
4.1 • I PROMs in ambito regolatorio e nei documenti AIFA .....	48
4.2 • Analisi delle schede di innovatività di AIFA .....	51

---

4.2.1 • Descrittive generali .....	51
4.2.2 • Focus sui PROs citati esplicitamente nelle schede di innovatività .....	53
<b>4.3 • L'utilizzo dei PROs nell'economia sanitaria .....</b>	<b>56</b>
4.3.1 • Utilizzo dei PROs nei report tecnico-scientifici di AIFA .....	56
<b>Appendice .....</b>	<b>60</b>
Referenze Bibliografiche.....	61
<b>5 • Punti Di Vista Dei Vari Portatori Di Interesse .....</b>	<b>62</b>
5.1 • Riassunto interviste associazioni pazienti.....	64
5.2 • Riassunto interviste clinici.....	66
5.3 • Riassunto interviste esperti accademici e di economia sanitaria.....	68
5.4 • Riassunto interviste regolatori.....	71
5.5 • Riassunto interviste esperti regionali/locali.....	73
5.6 • Survey aziende farmaceutiche.....	76
5.7 • Conclusioni: convergenze e divergenze tra i portatori di interesse .....	78
Referenze Bibliografiche.....	79
<b>Appendice .....</b>	<b>80</b>
<b>6 • Conclusioni .....</b>	<b>85</b>

## PREFAZIONE

Dal 2021 l'ISPOR Italy Rome Chapter ha intrapreso un percorso strutturato per approfondire temi centrali dell'economia sanitaria e dell'outcome research, istituendo Gruppi di Lavoro scientifici dedicati alla produzione di analisi, evidenze e raccomandazioni di buona pratica. Questa iniziativa nasce dalla volontà di rafforzare il contributo della nostra comunità scientifica al dibattito nazionale e internazionale sulle metodologie di valutazione del valore delle tecnologie sanitarie, in coerenza con i principi di rigurosità, multidisciplinarietà e centralità del paziente che caratterizzano ISPOR.

Nel 2025 sono stati avviati quattro nuovi Gruppi di Lavoro, composti da soci ISPOR provenienti da ambiti diversi – accademia, istituzioni, industria, clinica e consulenza – con l'obiettivo di affrontare tematiche emergenti e prioritarie per il sistema sanitario. Tra queste, il tema dei Patient-Reported Outcomes (PRO), che a livello internazionale e nazionale sta acquisendo una rilevanza crescente, rappresenta uno snodo fondamentale per una valutazione sempre più completa, trasparente e realmente "patient-centered".

Il presente report – esito del Gruppo di Lavoro dedicato ai PRO – analizza in modo sistematico il quadro concettuale e metodologico dei PRO e dei PROMs, valuta il loro utilizzo nei processi regolatori ed economici, ricostruisce lo stato dell'arte in Italia e approfondisce i punti di vista dei principali stakeholder, dalle associazioni dei pazienti ai clinici, dai regolatori all'industria. Attraverso un lavoro articolato in fasi di revisione, analisi dei documenti, ricerca empirica e confronto con i diversi portatori di interesse, il gruppo ha prodotto un documento ricco, rigoroso e orientato alla pratica, che rappresenta un contributo importante per la diffusione di conoscenze solide e condivise su un ambito di crescente importanza.

Desidero ringraziare tutti i partecipanti al Gruppo di Lavoro per l'impegno, la professionalità e la generosa disponibilità dimostrata. Un ringraziamento particolare va alla coordinatrice del gruppo, la dott.ssa Elisabetta Brioschi, per la guida attenta e la visione con cui ha saputo orientare e valorizzare il lavoro del team.

Come ISPOR Italy Rome Chapter, riteniamo fondamentale continuare a promuovere documenti di approfondimento e di divulgazione scientifica che possano supportare la comunità professionale, le istituzioni e gli stakeholder nell'affrontare le sfide emergenti. La condivisione di evidenze, metodi e prospettive è infatti un pilastro della nostra missione e uno strumento essenziale per contribuire a decisioni informate e orientate al valore.

Con questo spirito, presento con grande soddisfazione il report sui PRO, certo che rappresenterà un riferimento utile e stimolante per chi opera nel campo dell'Health Economics & Outcomes Research e, più in generale, per tutti coloro che hanno a cuore un sistema sanitario sempre più equo, efficiente e vicino ai bisogni dei pazienti.

**Andrea Marcellusi**  
Presidente ISPOR Italy Rome Chapter

# INTRODUZIONE



## INTRODUZIONE

Il presente report illustra i risultati di un progetto di ricerca sui Patient Reported Outcomes (PROs). Nella fase iniziale, il progetto ha approfondito la natura dei PROs, le modalità di misurazione, i vantaggi e le aree di incertezza legate al loro utilizzo. In seguito, è stato analizzato il loro impiego nel contesto italiano, con particolare attenzione ai processi regolatori di valutazione dei farmaci. Infine, sono state condotte interviste a diverse categorie di stakeholder per raccogliere prospettive ed esperienze sul tema.

L'interesse verso questo tema nasce dalla crescente attenzione, a livello europeo ed italiano, alla prospettiva del paziente. Integrare gli esiti riferiti dal paziente (PROs) nella valutazione dei farmaci rende le decisioni regolatorie più aderenti alla realtà vissuta dai pazienti. Questi dati aiutano a comprendere meglio l'efficacia clinica, il valore terapeutico e l'impatto delle terapie nella vita quotidiana.

I PROs costituiscono una fonte di dati attraverso cui **il paziente fornisce direttamente**, senza intermediazione clinica, **informazioni sul proprio stato di salute**. Questi dati riguardano dimensioni soggettive ma clinicamente rilevanti, come la **sintomatologia percepita**, la **funzionalità fisica, psicologica e sociale**, e in particolare la **qualità della vita correlata alla salute** (HRQoL) (*FDA 2009, EMA 2005*). La rilevazione degli esiti riferiti dal paziente (PROs) avviene mediante strumenti standardizzati – i cosiddetti *Patient-Reported Outcome Measures* (PROMs) – che consentono una valutazione quantitativa della percezione del paziente rispetto agli effetti della terapia. Tali informazioni rappresentano una fonte di evidenza complementare e imprescindibile ai dati clinici convenzionali, contribuendo alla valutazione dell'efficacia di un trattamento dal punto di vista del destinatario finale dell'intervento terapeutico.

**L'EMA già nel 2020** riconosceva il valore fondamentale dell'esperienza del paziente nel ciclo regolatorio dei farmaci e punta a rafforzare il contributo degli esiti riferiti dal paziente come parte integrante delle evidenze scientifiche utilizzate nella valutazione beneficio/rischio (*EMA 2020*). Per facilitarne l'integrazione, l'Agenzia propone di aggiornare le linee guida cliniche affinché includano esplicitamente i PROs nella definizione degli obiettivi di studio, nel disegno e nell'analisi dei dati. Inoltre, intende co-sviluppare con gli enti di Health Technology Assessment (HTA) un indicatore centrale di qualità della vita riferita dal paziente, da utilizzare nei trial clinici e nelle valutazioni comparative di efficacia. EMA sottolinea anche l'importanza di validare i PROs tenendo conto dei bisogni reali dei pazienti e di coinvolgerli attivamente nel processo, promuovendo metodologie aggiuntive per raccogliere dati direttamente dalla comunità dei pazienti durante la valutazione beneficio-rischio. In sintesi, l'EMA intende fare dei PROs uno strumento strategico per rendere la regolazione dei farmaci più trasparente, inclusiva e centrata sul paziente.

**In Italia**, nell'ultimo anno, si sono registrati alcuni segnali di apertura istituzionale verso una maggiore valorizzazione della prospettiva del paziente nei processi decisionali legati all'accesso ai farmaci. La legge di bilancio 2025 (*Legge 30 dicembre 2024, n. 207, commi 293-297*) ha introdotto disposizioni che prevedono il coinvolgimento formale delle associazioni dei pazienti, iscritte all'apposito registro, nei processi decisionali del Ministero della Salute e dell'AIFA. È previsto che il mancato adeguamento ai pareri espressi da tali associazioni debba essere motivato in modo esplicito, segnando un importante riconoscimento istituzionale del loro ruolo. Con il comunicato del 3 febbraio 2025, AIFA ha annunciato l'istituzione di uno sportello dedicato all'ascolto delle associazioni dei pazienti. L'iniziativa mira a raccogliere in modo strutturato le istanze provenienti dal mondo

paziente, con l'obiettivo di migliorare la qualità dell'assistenza farmaceutica e favorire una maggiore inclusione della prospettiva del paziente nei processi valutativi (AIFA, comunicato 03.02.2025). I nuovi criteri per l'attribuzione dell'innovatività (GU n.160 del 12 luglio 2025) esplicitano il ruolo centrale degli esiti riferiti dal paziente nella valutazione dei benefici clinici, in particolare per le malattie rare e ultra-rare. AIFA riconosce che il miglioramento della qualità della vita, misurato attraverso strumenti validati di PROs, può rappresentare un elemento per il riconoscimento del vantaggio terapeutico aggiunto, soprattutto nei casi in cui gli endpoint tradizionali non siano sufficienti a cogliere l'impatto reale del trattamento sulla vita quotidiana dei pazienti.

Il presente progetto, sviluppato sotto l'egida del comitato direttivo di ISPOR Rome Chapter, ha visto il coinvolgimento di 17 professionisti provenienti da ambiti multidisciplinari, suddivisi in tre Gruppi di Lavoro (GdL) attivi da marzo a dicembre 2025.

L'iniziativa ha avuto l'obiettivo di esplorare in modo sistematico il tema dei PROs, con un approccio integrato tra teoria, pratica e prospettive degli stakeholder.

**I tre GdL** hanno affrontato rispettivamente:

- 1.** la definizione, la classificazione e la misurazione dei PROs, andando poi a ricercare in letteratura gli ambiti positivi e di incertezza correlati al loro impiego;
- 2.** l'utilizzo attuale dei PROs in Italia, con particolare attenzione ai criteri di innovatività e agli strumenti di valutazione farmacoeconomica impiegati nei processi decisionali;
- 3.** un'attività di sintesi delle principali linee guida europee pubblicate nel tempo relative ai PROs, seguita dalla raccolta dei punti di vista dei principali stakeholder – tra cui associazioni di pazienti, clinici, accademici, rappresentanti istituzionali e aziende farmaceutiche – attraverso interviste strutturate volte a comprendere percezioni, barriere e opportunità.

Il report si propone dunque di offrire una visione integrata e aggiornata sullo stato dell'arte dei PROs in Italia, evidenziando le potenzialità di una maggiore valorizzazione della voce del paziente nei processi decisionali, nonché le sfide metodologiche e operative da affrontare per una loro più ampia e sistematica adozione.

## Referenze Bibliografiche

- FDA. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009.
- EMA. *Reflection paper on the regulatory guidance for the use of HRQoL measures in the evaluation of medicinal products*. 2005.
- EMA. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of HRQoL measures in the evaluation of medicinal products. 2005.EMA – European Medicines Agency. (2020). *Regulatory Science to 2025: Strategic Reflection*. EMA
- Ministero della Salute & AIFA. (2024). *Legge di bilancio 2025*, Legge 30 dicembre 2024, n. 207, commi 293-297. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, Serie Generale n. 305 del 31-12-2024. Gazzetta Ufficiale
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). (2025, February 3). *AIFA Ascolta: lo sportello dedicato alle associazioni dei pazienti*. AIFA Ascolta, un filo diretto con le associazioni dei pazienti
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). (2025). *Criteri di valutazione per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica e sulla gestione degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti*. AIFA, GU n.160 12 luglio 2025

# 1

## **DEFINIZIONE DEI PROS, MISURAZIONE (PROMs) E CLASSIFICAZIONE**



# 1 • DEFINIZIONE DEI PROs, MISURAZIONE (PROMs) E CLASSIFICAZIONE

L'obiettivo di questo capitolo è esaminare in che modo gli esiti riferiti dal paziente e i relativi strumenti di misurazione Patient-Reported Outcomes Measures (PROMs) stiano contribuendo a trasformare la valutazione clinica, introducendo in maniera sistematica la prospettiva del paziente all'interno dei processi decisionali. Dopo aver definito i concetti chiave e i PROMs, il testo illustra come tali misure vengano utilizzate nella ricerca clinica, nell'HTA (Health Technology Assessment), nella pratica clinica e negli studi sperimentali.

Una parte centrale del capitolo è dedicata al ruolo strategico degli esiti riferiti dal paziente nelle decisioni regolatorie di FDA, EMA e AIFA, mettendo in evidenza differenze di approccio, grado di formalizzazione e implicazioni per lo sviluppo, l'autorizzazione e la rimborsabilità dei farmaci.

L'analisi si basa su una revisione mirata della letteratura scientifica e dei principali documenti regolatori, con l'obiettivo di identificare trend evolutivi e gap ancora presenti nell'impiego dei PRO. Sono inoltre esaminati policy framework, linee guida metodologiche e casi applicativi, così da illustrare come i PRO vengano integrati nei processi di sviluppo clinico e nelle valutazioni regolatorie e di HTA.

## 1.1 • Clinical Outcome Assessment (COA)

Negli ultimi decenni, la valutazione clinica dei trattamenti sanitari ha subito una trasformazione profonda: da un approccio centrato quasi esclusivamente su parametri biologici e misure surrogate (ad esempio biomarcatori, imaging, valori ematici) si è progressivamente affermato un modello che riconosce la centralità dell'esperienza soggettiva del paziente. Questo cambiamento riflette la crescente consapevolezza che gli esiti tradizionali non sono sufficienti a cogliere l'impatto complessivo di un trattamento sulla vita delle persone, e che il paziente rappresenta un co-produttore di valore nel percorso terapeutico e di ricerca (Breckenridge et al., 2015; Cao et al., 2024; Kluetz et al., 2018). In tale contesto, i **Clinical Outcome Assessment (COA)** si sono affermati come strumenti fondamentali per valutare gli effetti delle terapie da molteplici prospettive. Secondo la definizione della **Food and Drug Administration (FDA)**, un COA è *"una misura che cattura, dal punto di vista del paziente, la qualità della sua vita, il modo in cui si sente e quanto riesce a svolgere le sue attività quotidiane, oltre alla sua sopravvivenza"*. Questa definizione amplia il concetto di efficacia clinica e terapeutica, includendo anche aspetti funzionali e soggettivi spesso ignorati nei trial clinici tradizionali.

Oggi, i COA trovano applicazione in tutto il ciclo di vita di un trattamento: nella definizione degli endpoint clinici, nelle valutazioni regolatorie e di rimborsabilità, nel monitoraggio post-marketing e persino nella pratica clinica quotidiana (FDA, nd; Kim et al., 2023). La FDA distingue quattro principali categorie di COA (FDA, 2018;2020 (**Tabella 1**):

1. **Clinician-Reported Outcome (ClinRO);**
2. **Performance Outcome (PerfO);**
3. **Patient-Reported Outcome (PRO);**
4. **Observer-Reported Outcome (ObsRO).**

**Tabella 1 •** Categorie di COA

Categoria COA	Descrizione	Chi compila	Esempi	Utilità
<b>Clinician-Reported Outcome (ClinRO)</b>	Valutazione basata su osservazioni cliniche oggettive (es. Segni fisici o comportamenti)	Professionista sanitario (es. medico, infermiere)	Presenza di edema, tono muscolare	Negativa: Mancanza di dimensioni soggettive (es. Dolore o ansia).
<b>Performance Outcome (PerFO)</b>	Misura della capacità del paziente di eseguire compiti standardizzati	Paziente, sotto supervisione clinica	Test del cammino a 6 minuti, test di forza	Negativa: Sono oggettivi ma richiedono collaborazione attiva del paziente.
<b>Patient-Reported Outcome (PRO)</b>	Autovalutazione soggettiva di sintomi, funzionalità o benessere, senza interpretazione da parte di operatori	Paziente	Dolore cronico, stanchezza, qualità della vita	Positiva: ideali per valutare sintomi non osservabili e impatti funzionali.
<b>Observer-Reported Outcome (ObsRO)</b>	Valutazione da parte di un osservatore non clinico	Caregiver, genitore, familiare	Comportamento del bambino, abilità quotidiane di pazienti cognitivamente compromessi	Positiva: utili in popolazioni non in grado di auto-riferire

Ad oggi esistono oltre **2.500 strumenti COA individuali** e più di **300 misure composite** che combinano indicatori clinici e valutazioni soggettive (Kim et al., 2023). Questa elevata frequenza favorisce un utilizzo flessibile in diversi contesti clinici, ma introduce anche eterogeneità e incertezza metodologica. Validità, affidabilità, sensibilità al cambiamento, comprensibilità, burden per il paziente, comparabilità interculturale e trasparenza nella scelta degli endpoint rappresentano dimensioni critiche per la selezione di un COA appropriato (Malandrini et al., 2024; Rothman et al., 2009; Walton et al., 2015).

Inoltre, la mancanza di standardizzazione nella raccolta, analisi e interpretazione dei dati può limitare la possibilità di confronti tra studi o l'integrazione dei risultati nei processi decisionali regolatori. La letteratura suggerisce fortemente la necessità di coinvolgere direttamente i pazienti nello sviluppo e nella validazione degli strumenti, per garantire la **validità di contenuto** e la **pertinenza rispetto ai bisogni reali** delle persone (Rothman et al., 2009).

## 1.2 • Patient-Reported Outcomes (PROs) e Patient-Reported Outcome Measures (PROMs)

All'interno del vasto ecosistema dei COA, i **PROs** assumono un ruolo centrale, in quanto offrono una rappresentazione diretta e soggettiva dell'esperienza di malattia e di trattamento, permettendo di acquisire dati relativi all'esperienza del paziente in maniera diretta, non filtrata e non interpretata da terzi. Il risultato è una valutazione più completa ed equa degli effetti terapeutici rispetto ai tradizionali indicatori clinici (Malandrini et al., 2023). Un PRO è definito dalla FDA come *“qualsiasi dato sullo stato di salute del paziente che proviene direttamente dal paziente stesso, senza l'intermediazione di clinici o altre figure”* (FDA, 2009). Analogamente, l'EMA considera gli esiti riferiti dal paziente come misure basate sulla percezione soggettiva di una malattia e del suo trattamento, raccolte attraverso strumenti appositamente progettati (EMA, 2005). Infatti, i PRO forniscono informazioni su sintomi, funzionamento fisico e psicologico, stato sociale, benessere generale, qualità della vita e aderenza al trattamento (Eton et al., 2014; Meregaglia et al., 2023; Walton et al., 2015). Ciò li rende fondamentali per valutare l'impatto reale di un intervento terapeutico e per misurare aspetti non catturabili dai biomarcatori o dalle osservazioni cliniche. In questo contesto, l'iniziativa ICH E9(R1) sull'utilizzo degli esiti ha evidenziato il ruolo centrale dei PRO nella definizione degli endpoint clinici, sottolineando la necessità di allineare gli obiettivi dello studio con le misure che riflettono in modo diretto l'esperienza del paziente (ICH, 2019).

Gli strumenti utilizzati per raccogliere queste informazioni sono i **PROMs**. Questi strumenti possono essere:

- **Generici:** prendono in considerazione aspetti generali quali: la qualità della vita (QoL), la HRQoL, la funzione fisica, la salute fisica, mentale ed emotiva, la funzione sociale, il dolore (ad esempio, Short Form-36, **SF-36** o l'**EQ-5D**) (Whittal et al., 2021). Dal momento che consentono valutazioni trasversali tra differenti condizioni cliniche, essi sono spesso usati nelle valutazioni economiche per calcolare indicatori come i QALY - Quality-Adjusted Life Year (indicatore che integra durata della vita e qualità della vita percepita, ottenuto moltiplicando gli anni vissuti per il relativo stato di salute espresso come utilità). (DHSC, 2011; Wedrington, 2013).
- **Specifici per patologia:** si riferiscono a un gruppo specifico di condizioni o malattie, o a malattie simili. Esempi di questo tipo sono il EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30) e il FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General), due tra i questionari specifici per patologia più utilizzati negli studi oncologici per valutare la qualità della vita dei pazienti con tumore attraverso domini come sintomi, funzionamento fisico ed emotivo e impatto complessivo della malattia e dei trattamenti. Nel caso di specifici tipi di cancro, possono essere adottati strumenti ancora più mirati, come l'EORTC QLQ-BR23 (Breast Cancer Module) per il tumore al seno o il FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast), che esplorano dimensioni peculiari della patologia e degli effetti dei relativi trattamenti (Malandrini et al., 2024).

Queste misure di esito riferite dal paziente vengono solitamente raccolte sotto forma di survey o questionari, somministrati sia in formato cartaceo che digitale (ePROM) e richiedono una validazione rigorosa per garantire la loro affidabilità, sensibilità e capacità di rilevare cambiamenti significativi nel tempo (Eton et al., 2014; Meregaglia et al., 2023; Walton et al., 2015).

Una caratteristica chiave dei PROs e dei PROMs è l'insieme di attributi metodologici che ne

determinano l'efficacia e l'usabilità. Tali caratteristiche, come evidenziato da Malandrini et al., 2024 e Calvert et al., 2022, includono:

- **Recall period (periodo di richiamo):** definisce l'intervallo temporale a cui si riferisce la domanda (ad esempio, ultime 24 ore, ultima settimana). Un recall troppo lungo può compromettere l'accuratezza della risposta mentre uno troppo breve può non cogliere variazioni rilevanti;
- **Scoring system:** indica il modo in cui le risposte vengono aggregate e trasformate in punteggi. I sistemi di scoring possono essere semplici (somma di item) o complessi (ponderazioni, algoritmi computazionali);
- **Interpretabilità clinica e significato del cambiamento (MCID – Minimally Clinically Important Difference):** si riferisce alla minima variazione nel punteggio che viene percepita come rilevante dal paziente e che giustifica una modifica terapeutica. Il MCID è essenziale per stabilire se un trattamento ha un impatto clinico significativo, oltre che statisticamente significativo (ad esempio, in alcune scale di valutazione del dolore, una riduzione di 2 punti su una scala da 0 a 10 è considerata il valore soglia per una differenza clinicamente significativa percepita dal paziente).
- **Validità e affidabilità:** i PROMs devono dimostrare un contenuto pertinente (validità di contenuto), coerenza interna e stabilità delle misurazioni (affidabilità test-retest);
- **Responsività al cambiamento:** capacità dello strumento di rilevare cambiamenti nel tempo, anche piccoli, in risposta a un intervento;
- **Burden per il paziente e accettabilità:** si riferisce al tempo necessario per completare il questionario, alla chiarezza delle domande e alla facilità di comprensione. Tutti questi fattori incidono sull'aderenza alla compilazione.

Fatte queste considerazioni preliminari, nonostante i PROMs costituiscano una rilevante fonte di evidenza per valorizzare la prospettiva dei pazienti, il loro utilizzo rimane limitato e scarsamente armonizzato (Jommi & Novaro, 2024). Barriere importanti ne ostacolano la piena implementazione, tra cui l'eterogeneità degli strumenti, la mancanza di standard condivisi, la necessità di traduzioni culturali valide e la complessità nella raccolta dei dati (Kyte et al., 2019; Rothman et al., 2009). Ad esempio, in ambito regolatorio, l'assenza di una standardizzazione metodologica nei PROMs può ostacolare il confronto tra i dati provenienti da diversi trial clinici, rendendo più complessa la valutazione e l'interpretazione dell'evidenze centrate e provenienti dal paziente. Invece, nella pratica clinica, strumenti non adattati culturalmente o con questionari troppo lunghi possono ridurre l'aderenza dei pazienti alla compilazione, compromettendo la qualità dei dati raccolti (Patrick et al., 2011). Una possibile soluzione è rappresentata dagli ePROMs che, attraverso tecnologie di digital health (ad esempio, RedCAP, Qualtrics ecc.), potrebbero facilitare l'implementazione pratica, permettendo una raccolta continua e a basso costo tramite applicazioni mobili, dispositivi indossabili e piattaforme di telemedicina.

### 1.3 • PROs/PROMs nella ricerca clinica

Negli ultimi anni, l'integrazione sistematica dei PROs nella ricerca clinica ha acquisito un ruolo sempre più centrale, trasformandosi da elemento accessorio a componente decisiva nella valutazione del profilo beneficio-rischio dei trattamenti. La crescente attenzione verso la prospettiva del paziente ha portato gli studi clinici, in particolare i trial randomizzati controllati (RCT), a considerare i PROs come strumenti essenziali per descrivere l'impatto reale delle terapie sulla vita quotidiana delle persone.

I PROs/PROMs possono essere incorporati nel disegno degli studi con livelli di rilevanza differenti:

- **endpoint primari:** quando l'obiettivo principale della sperimentazione è misurare direttamente la percezione soggettiva del paziente rispetto al trattamento (ad esempio, riduzione del dolore). Ne sono esempi, "l'adequate relief" settimanale di dolore/disagio addominale riportato dal paziente come endpoint primario in un RCT di efficacia e sicurezza di 12 settimane di Alosetron in pazienti con Sindrome dell'intestino irritabile (Camilleri et al., 2000) oppure  $\geq 4$  punti di miglioramento al **Worst Itch Numeric Rating Scale (WI-NRS)** in caso di assunzione di Dupilumab per prurigo nodulare (Yosipovitch et al., 2023);
- **endpoint secondari:** per supportare l'interpretazione degli esiti clinici principali (ad esempio, efficacia su HRQoL associata a sopravvivenza). Ad esempio, nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), lo studio KEYNOTE-024 ha mostrato che, rispetto alla chemioterapia, pembrolizumab migliora o mantiene l'HRQoL con EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 ed EQ-5D-3L, ritardando il deterioramento di sintomi respiratori (cough, chest pain, dyspnea) (Brahmer et al., 2017). Nella dermatite atopica, gli studi clinici randomizzato SOLO 1/2 hanno documentato miglioramenti clinicamente significativi in prurito (Peak Pruritus NRS), qualità di vita (DLQI) e sonno in pazienti trattati con dupilumab rispetto a placebo (Simpson et al., 2016). Nello scompenso cardiaco a ridotta frazione d'eiezione (HFrEF), il trial DAPA-HF ha evidenziato benefici su sintomi, funzione e qualità di vita misurati con KCCQ, confermando l'utilità dei PROs come esiti secondari prespecificati (Kosiborod et al., 2019);
- **endpoint esplorativi:** utili per generare nuove ipotesi o per introdurre strumenti emergenti (Retzer et al., 2022). Un esempio è l'uso del PRO-CTCAE negli studi di fase precoce, volto a caratterizzare frequenza, severità e interferenza degli eventi avversi sintomatici (Madariaga et al., 2022), oppure l'impiego di metodologie innovative come l'Ecological Momentary Assessment via smartphone per rilevare traiettorie quotidiane di dolore e fatica (Kaur et al., 2022).

Nonostante il crescente riconoscimento del loro valore, l'adozione dei PRO negli studi clinici rimane ancora eterogenea. In ambito oncologico, ad esempio, una revisione di 480 trial randomizzati ha evidenziato che soltanto il 55–66% degli studi include misure riferite dai pazienti, mentre nelle terapie avanzate (ATMP) la percentuale scende al 37%, indicando una frammentazione ancora più marcata nei settori emergenti della ricerca (Ciucă et al., 2025; Engel et al., 2017). Tendenze simili emergono nel contesto italiano. Il report EXPLORARE 3.0 mostra che il 66% degli studi relativi ai farmaci per malattie rare rimborsati nel periodo 2018 - 2024 incorporava PROMs come endpoint; tuttavia, la proiezione per i trial attesi nel periodo 2025–2027 indica una riduzione fino al 49%.

Questa variabilità riflette una serie di criticità strutturali: mancano linee guida pienamente armonizzate sulla selezione, sullo sviluppo e sull'analisi dei PRO; alcuni endpoint non sono chiaramente definiti o non sono allineati agli obiettivi clinici dello studio; in altri casi gli strumenti utilizzati non risultano adeguatamente validati o culturalmente adattati alla popolazione target. Persistono inoltre difficoltà operative legate alla raccolta dei dati — spesso ancora basata su supporti cartacei — che contribuiscono a tassi elevati di dati mancanti e a ritardi significativi nella pubblicazione dei risultati (Calvert et al., 2019; Mercieca-Bebber et al., 2018).

Per rispondere a queste criticità, negli ultimi anni sono emerse diverse iniziative tese a favorire l'uso sistematico e metodologicamente robusto dei PRO. In ambito oncologico, la European Society for Medical Oncology ha sviluppato l'ESMO PRO-Toolkit, un insieme di strumenti e raccomandazioni pratiche per integrare i PROM nelle cure e nella ricerca, facilitandone l'implementazione anche attraverso modelli di raccolta digitale dei dati (Di Maio et al., 2022). A livello internazionale, il consorzio PROTEUS promuove l'adozione di standard metodologici condivisi, come le estensioni SPIRIT-PRO e CONSORT-PRO, con l'obiettivo di migliorare la progettazione, la conduzione e il reporting dei PRO negli studi clinici (Snyder et al., 2022). Parallelamente, sistemi sanitari come il NHS stanno sperimentando piattaforme digitali integrate, come myHealthE, che permettono ai pazienti di riportare i propri esiti in tempo reale, facilitando l'uso dei PROM nei percorsi clinici e migliorando la qualità dei dati raccolti (Morris et al., 2023).

Nel complesso, la tendenza è chiara: **i PRO stanno diventando una componente imprescindibile della valutazione clinica, ma la loro piena integrazione richiede un rafforzamento della qualità metodologica, investimenti nella digitalizzazione dei processi e un impegno costante a standardizzare strumenti e procedure.** La crescente disponibilità di linee guida, piattaforme e iniziative collaborative rappresenta un passo importante verso una ricerca clinica più centrata sul paziente, capace di cogliere in modo sistematico l'impatto reale delle terapie sulla vita quotidiana.

## 1.4 • PROs/PROMs nelle approvazioni EMA e FDA

### EMA

L'**EMA** è responsabile della valutazione scientifica e della sorveglianza dei medicinali nell'Unione Europea. L'Agenzia rende pubblici i risultati delle sue valutazioni attraverso gli **European Public Assessment Reports (EPARs)**, che costituiscono una fonte strutturata e accessibile di informazioni sui farmaci autorizzati o rifiutati. Ogni EPAR include sezioni relative alle osservazioni scientifiche, all'autorizzazione, ai dati di prodotto e agli aggiornamenti storici (Minvielle et al., 2023). Sebbene inizialmente focalizzati su dati clinici e farmacologici tradizionali, gli EPARs hanno gradualmente incluso anche riferimenti agli esiti riportati dai pazienti, riflettendo un'evoluzione verso un approccio più centrato sulla persona.

Negli ultimi anni, l'EMA ha mostrato un crescente interesse verso i PROs come componente della valutazione beneficio-rischio dei medicinali. Nonostante questa maggiore attenzione, l'integrazione sistematica dei PROs nei dossier regolatori rimane ancora limitata e caratterizzata da forti eterogeneità tra aree terapeutiche e tipologie di farmaci. Nel 2014, EMA ha pubblicato un **Documento di riflessione** sull'uso dei PROs negli studi clinici oncologici, riconoscendo le criticità legate a validità limitata, problemi di affidabilità e frequente presenza di dati mancanti (Gnanasakthy et al., 2023). Nonostante ciò, un'analisi condotta tra il 2017 e il 2021 ha evidenziato che ben il **74,3%** delle nuove indicazioni approvate in oncologia includevano dati PROs nella documentazione sottomessa, anche se solo il 20% riportava esplicitamente questi dati nel **Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)** (EMA, 2020). Questa discrepanza è attribuibile al fatto che, sebbene i PROs siano frequentemente inclusi nella documentazione scientifica sottomessa per l'autorizzazione, solo i dati considerati pienamente robusti e clinicamente rilevanti vengono riportati nel RCP, che rappresenta un documento legale e sintetico rivolto principalmente ai professionisti sanitari. Inoltre, l'eterogeneità negli strumenti utilizzati e la presenza di dati mancanti possono limitarne l'inclusione formale (Gnanasakthy et al., 2019).

Un'analisi sistematica recente di 516 EPARs pubblicati tra il 2017 e il 2022 mostra che solo il 48,5% dei medicinali autorizzati o rifiutati riporta evidenze basate su PRO/PROMs. Tale percentuale sale al 61,8% quando si escludono generici e biosimilari, che seguono procedure abbreviate e raramente includono esiti riferiti dai pazienti.

**Tabella 1 •** Utilizzo dei PRO/PROMs nei diversi gruppi di farmaci (EMA 2017–2022)

Categoria di farmaco	EPAR totali	EPAR con PRO/PROM	% con PRO/PROM
<b>Tutti i medicinali autorizzati</b>	497	240	48,3%
<b>Generici</b>	93	1	1,1%
<b>Biosimilari</b>	53	22	41,5%
<b>Orfani</b>	97	65	67,1%
<b>Non orfani</b>	400	175	43,8%

La regressione logistica conferma come lo status generico riduca drasticamente la probabilità di includere PROs (OR = 0,01), mentre per i medicinali orfani si osserva una tendenza positiva

(OR = 1,41), sebbene non statisticamente significativa. Questi risultati suggeriscono che l'inclusione dei PROs tende ad avvenire soprattutto quando la patologia presenta un forte bisogno clinico insoddisfatto o una componente sintomatica rilevante per il paziente.

Dal punto di vista temporale, la proporzione di EPAR contenenti PROs non mostra variazioni significative tra il 2017 (50,6%) e il 2022 (47,9%), evidenziando una crescita meno rapida del previsto rispetto agli obiettivi della *EMA Regulatory Science Strategy to 2025*, che auspica un utilizzo sistematico delle misure riferite dai pazienti.

Sul piano delle aree terapeutiche, emergono differenze molto marcate. I PROs sono utilizzati con frequenze estremamente elevate in alcune condizioni — come dermatologia (91,7%) e malattie respiratorie (71,4%) — e sono quasi assenti in altre, come le malattie infettive (15,2%) o cardiovascolari (21,4%) (**Tabella 2**).

**Tabella 2** • Frequenza di PROs/PROMs per area terapeutica (ICD-10)

Area terapeutica (macro-ICD-10)	% EPAR con PRO/PROM
<b>Malattie della pelle</b>	91,7%
<b>Apparato respiratorio</b>	71,4%
<b>Muscoloscheletrico e connettivo</b>	69,7%
<b>Neoplasie</b>	54,3%
<b>Sistema nervoso</b>	57,1%
<b>Endocrino-metabolico</b>	39,7%
<b>Cardiovascolare</b>	21,4%
<b>Infettive e parassitarie</b>	15,2%
<b>Digestivo</b>	100% (n=3, valori piccoli)

Questa eterogeneità riflette differenze intrinseche tra malattie “PRO-dipendenti” — cioè quelle in cui i sintomi riferiti dai pazienti sono centrali nella definizione del beneficio clinico — e malattie in cui prevalgono outcome oggettivi come sopravvivenza, biomarcatori o misure cliniche indipendenti dalla percezione soggettiva.

Nel complesso sono stati identificati 816 dyads PRO/PROM, con una media di 1,6 strumenti per EPAR (3,4 tra gli EPAR che riportano PRO). La maggior parte dei PROs identificati riguarda la qualità della vita generale (32,5%), il dolore (5%) o aspetti specifici della malattia. Tuttavia, nel 28% dei casi l'EPAR cita solo il PROM, senza specificare chiaramente il concetto PRO misurato. I PROMs che sono stati più frequentemente utilizzati sono: **EQ-5D** (11%), **SF-36/SF-12** (5,9%) ed **EORTC QLQ-C30** (5,6%).

Nonostante l'interesse crescente e la presenza di strumenti consolidati, l'inclusione dei PRO negli EPAR è spesso limitata a endpoint secondari (53,3%) o esplorativi (18,8%). I PRO come endpoint primari rimangono rari, riflettendo una persistente cautela regolatoria nell'utilizzarli per decisioni critiche di efficacia.

Nel complesso, i dati mostrano che l'uso dei PRO/PROMs nella regolazione europea, sebbene in costante evoluzione, risulta ancora **insufficiente, frammentato e privo di standardizzazione metodologica**, soprattutto per quanto riguarda la selezione degli strumenti, la definizione degli endpoint e il trattamento dei dati mancanti. Queste criticità rappresentano uno dei principali ostacoli alla piena valorizzazione del punto di vista del paziente nelle decisioni regolatorie europee (Meregaglia et al., 2023).

### Workshop EMA–EORTC: un esempio di convergenza strategica

Un segnale concreto della rilevanza attribuita ai PROs è rappresentato dal **workshop congiunto EMA–EORTC**, tenutosi nel febbraio 2024 e il cui resoconto è stato pubblicato ad aprile 2025. L'evento ha riunito rappresentanti di pazienti, regolatori, mondo accademico, industria e HTA per discutere l'uso dei PROs nella valutazione dei trattamenti antitumorali. Uno dei messaggi chiave è che i PROs debbano essere trattati alla stregua di qualsiasi altro endpoint clinico: ciò implica la definizione di obiettivi chiari, la selezione di strumenti validati, la standardizzazione dei tempi di misurazione e il coinvolgimento diretto dei pazienti nella co-progettazione degli strumenti (Pe et al., 2025).

### FDA

Negli Stati Uniti, la Food and Drug Administration (FDA) ha una tradizione regolatoria più restrittiva rispetto all'EMA nell'accettazione dei PROs come evidenze utili a supportare indicazioni in etichetta o decisioni regolatorie. Storicamente, l'Agenzia ha richiesto standard probatori molto elevati, privilegiando dati derivanti da studi randomizzati, controllati, in cieco e con tassi limitati di dati mancanti, nonché l'utilizzo di strumenti PRO considerati "well-defined and reliable". Questo approccio più cautelativo ha portato, per molti anni, a una scarsissima presenza di claim basati su PROs nei documenti regolatori statunitensi.

Una revisione sistematica dei farmaci oncologici approvati tra il 2012 e il 2016 mostra in modo chiaro questa tendenza: su 64 indicazioni approvate congiuntamente da FDA ed EMA, **nessuna** ha ricevuto un PRO labeling (accetta e/o considera validi) negli Stati Uniti, nonostante il **70,3%** delle indicazioni includesse dati PRO nelle submission regolatorie (45/64) (Gnanasakthy et al., 2019) (**Tabella 3**).

**Tabella 3** • FDA–EMA (2012–2016)

Dimensione	FDA	EMA
<b>PRO labeling ottenuto</b>	0% (0/64)	32,8% (21/64)
<b>Accettazione studi open-label</b>	Bassa	Alta (~50% dei labeling)
<b>Preferenza per tipologia di endpoint PRO</b>	Sintomi e AEs (prossimali)	HRQoL, global health, sintomi
<b>Strumenti più citati</b>	FACT, PRO-CTCAE	EORTC QLQ-C30, EQ-5D, FACT
<b>Motivi principali di esclusione</b>	Disegno non controllato invalidità strumenti	Assenza di beneficio clinico nei PRO
<b>Visione sul concetto di HRQoL</b>	"Non well-defined/reliable"	Usato in numerosi labeling

Le motivazioni principali alla base dei rifiuti, riportate nei Drug Approval Packages (DAP), riguardavano: debolezza del disegno dello studio, con particolare criticità per open-label, single-arm o campioni insufficienti; invalidità o inadeguata validazione degli strumenti PRO adottati; elevati tassi di dati mancanti o difficoltà interpretative legate al pattern delle missingness e assenza di differenze clinicamente significative tra i bracci di trattamento.

Inoltre, la FDA ha tradizionalmente privilegiato **concetti prossimali** (sintomi, tollerabilità, effetti avversi percepiti) rispetto a **concetti distali** come HRQoL o global health status, ritenuti troppo eterogenei, sensibili a bias e privi di un valore clinico chiaramente definito. Questa impostazione è esplicitata anche nelle linee guida del 2009 sui PROs, in cui l'Agenzia segnala come HRQoL sia difficilmente accettabile come endpoint regolatorio.

### L'iniziativa PFDD e l'evoluzione recente

Per colmare lo scarto tra evidenze riferite dai pazienti e requisiti regolatori, la FDA ha sviluppato dal 2013 il programma **Patient-Focused Drug Development (PFDD)**, articolato in quattro linee guida. La **PFDD Guidance 4**, pubblicata in forma definitiva nel 2023 e aggiornata nel 2025 (FDA, 2023; 2025), costituisce oggi il riferimento metodologico per la progettazione di endpoint basati sui COA (inclusi i PROs) nei trial clinici. Questa guida definisce criteri stringenti su: selezione di strumenti validati e appropriati alla popolazione target; tecniche di raccolta elettronica dei PROs; gestione dei dati mancanti e approcci statistici; definizione preliminare di meaningful within-patient change e meaningful group differences. Sebbene la PFDD Guidance 4 rappresenti un avanzamento significativo, il suo recepimento nei processi regolatori è ancora in progress, e nei fatti la FDA mantiene una soglia più alta dell'EMA per accettare evidenze PRO nei Riassunti delle caratteristiche del Prodotto (RCP) americani.

Un segnale di apertura è arrivato solo nel 2017, dunque **dopo il periodo analizzato** da Gnanasakthy et al., quando l'Agenzia ha approvato tre prodotti oncologici (Imbruvica, Ceritinib e Crizotinib) con claim PRO derivanti da studi open-label. Questo indica una certa evoluzione verso una maggiore pragmaticità, pur all'interno di un sistema che continua a privilegiare concetti prossimali e studi controllati con elevata qualità metodologica.

Sebbene entrambe le agenzie riconoscano il valore degli esiti riferiti dai pazienti, l'analisi comparata evidenzia approcci regolatori profondamente diversi. La FDA adotta criteri più restrittivi, concentrandosi su endpoint sintomatologici immediati, studi controllati, strumenti validati e dataset con minima missingness. L'EMA, al contrario, mostra una maggiore apertura, accettando studi open-label e includendo anche dimensioni distali come HRQoL. **Questa divergenza produce effetti concreti: mentre nell'Unione Europea quasi un terzo degli oncologici ottiene un claim PRO, negli Stati Uniti il riconoscimento rimane eccezionale e richiede evidenze di altissima qualità.**

Per gli sviluppatori, questo implica la necessità di strategie differenziate: se l'obiettivo è ottenere labeling da entrambe le agenzie, gli endpoint PRO devono essere pensati ex ante, privilegiando concetti prossimali, strumenti adeguatamente validati e disegni in grado di ridurre i bias percettivi.

## 1.5 • PROs/PROMs nelle decisioni AIFA

Nel contesto nazionale, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) rappresenta il punto di raccordo tra la valutazione regolatoria europea e le decisioni su prezzo, rimborsabilità e riconoscimento dell'innovatività. Dopo l'autorizzazione centralizzata EMA, infatti, AIFA negozia con l'azienda la classe di rimborso (A, H o C), le condizioni di accesso e, ove richiesto, lo status di farmaco innovativo, sulla base di tre dimensioni: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e robustezza dell'evidenza disponibile. In questo quadro, i PROs e le relative misure (PROMs) possono contribuire a qualificare il beneficio clinico da una prospettiva centrata sul paziente e, potenzialmente, influenzare sia le decisioni di innovatività sia quelle di accesso.

Lo studio di Malandrini et al. (2023) ha analizzato sistematicamente il ruolo dei PRO/PROM nelle decisioni AIFA dal 2017 al 2021 (n = 229). **I PRO/PROM erano presenti nel 49,3% dei dossier, con percentuali simili tra classe A (45,7%), H (52,3%) e C (44,4%).** Il confronto complessivo non risulta significativo ( $\text{Chi}^2 p = 0,59$ ). In altre parole, nel periodo esaminato, **l'inclusione di PRO/PROM non sembra aver influenzato in modo misurabile la decisione di rimborsabilità.**

Molto diversa è invece la situazione se si guarda allo **status di innovatività**. Tra i 229 farmaci con classe di rimborso, 46 sono stati riconosciuti innovativi (pieni o condizionati). **In questo sottogruppo, l'uso di PROs/PROMs è nettamente più frequente (71,7%)** rispetto ai farmaci non innovativi (43,7%), **con una differenza statisticamente significativa** ( $\text{Chi}^2 p = 0,001$ ). La frequenza di PROs/PROMs è simile nei farmaci con innovatività piena (72,4%) e innovatività condizionata (70,6%), indicando che la presenza di dati riferiti dai pazienti è associata al riconoscimento dell'innovatività in generale, più che a una specifica "intensità" dello status (piena vs condizionata).

Tra i prodotti analizzati, quelli con designazione orfana mostrano una probabilità molto maggiore di includere PROs/PROMs negli EPARs rispetto ai non orfani (65,3% vs 45,0%,  $p = 0,012$ ). La forte sovrapposizione tra farmaci orfani e farmaci innovativi (30 su 49 orfani risultano innovativi, e 30 su 46 innovativi sono orfani) suggerisce che, nei contesti di bisogno elevato e popolazioni rare, le misure riferite dai pazienti vengano utilizzate con maggiore frequenza e possano contribuire a "qualificare" l'evidenza a supporto dell'innovatività.

Questa interpretazione è confermata dalla regressione logistica multivariata, in cui sia lo status di orfano sia l'uso di PROs/PROMs risultano predittori significativi del riconoscimento dell'innovatività: l'odds ratio per i farmaci orfani è pari a 11,56 ( $p < 0,001$ ), mentre la presenza di PROs/PROMs è associata a un odds ratio di 2,16 ( $p = 0,039$ ). In altre parole, a parità delle altre condizioni, avere dati PRO/PROM aumenta di oltre due volte la probabilità che il farmaco sia riconosciuto innovativo, mentre lo status di orfano aumenta questa probabilità di circa undici volte.

**Tabella 4**

Principio attivo	Orfano	Area terapeutica	Patologia	PRO/PROM riportato
<b>Dupilumab</b>	No	Dermatologia	Dermatite atopica	DLQI
<b>Brigatinib</b>	No	Oncologia	NSCLC	QoL (generico)
<b>Emicizumab</b>	No	Ematologia	Emofilia A	QoL
<b>Niraparib</b>	Sì	Oncologia	Ovaio/Peritoneo/Tuba	QoL
<b>Mogamulizumab</b>	Sì	Oncologia (ematologica)	CTCL / Sindrome di Sezary	Sintomi (PRO)
<b>Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor</b>	Sì	Genetica	Fibrosi cistica	CFQ-R
<b>Patisiran</b>	Sì	Genetica	Amiloidosi ereditaria	Norfolk QoL-DN
<b>Volanesorsen</b>	Sì	Metabolica	Iperlipoproteinemia di tipo I	QoL (ReFOCUS)
<b>Encorafenib</b>	No	Oncologia	Melanoma / CRC	EORTC QLQ-C30

Nonostante questo segnale quantitativo, l'analisi qualitativa delle schede di innovatività mostra che l'uso dei PROs è raramente esplicitato: solo 9 dei 46 farmaci innovativi ( $\approx 20\%$ ) riportano in modo chiaro, nei documenti AIFA, la considerazione di PROs/PROMs nel processo valutativo. In diversi casi il riferimento è generico alla qualità di vita (HRQoL) senza specificare lo strumento utilizzato; solo per una parte dei farmaci (ad esempio, dermatologia, malattie genetiche, ematologia) vengono citate misure strutturate come DLQI, CFQ-R o Norfolk QoL-DN (**Tabella 4**). Questo scollamento tra presenza dei PROs negli EPARs e loro esplicita valorizzazione nelle schede di innovatività suggerisce che, pur contribuendo al quadro complessivo di evidenze, i PROs non siano ancora sistematicamente "nominati" come elemento determinante nella motivazione del giudizio (Malandrini et al., 2023).

## 1.6 • PROs/PROMs nelle valutazioni economiche

L'integrazione dei PRO e dei PROMs nelle valutazioni economiche rappresenta uno degli sviluppi più rilevanti degli ultimi anni, poiché consente di tradurre la qualità di vita percepita dai pazienti in misure utilizzabili per decisioni di rimborso, allocazione delle risorse e valutazioni di impatto economico. Per comprendere questo collegamento, è fondamentale distinguere tra analisi costo-efficacia e analisi costo-utilità (due termini spesso confusi ma caratterizzati da logiche e output differenti), poiché i PROs entrano in gioco principalmente nella seconda.

**L'analisi costo-efficacia (CEA)** confronta due o più trattamenti in base al costo necessario per ottenere un'unità di effetto clinico, come la riduzione della pressione arteriosa, una risposta tumorale, o un anno di vita guadagnato. Questa metrica è utile quando l'esito clinico è facilmente quantificabile, ma non cattura la qualità della vita dei pazienti né l'impatto soggettivo del trattamento (Murray et al., 2000).

**L'analisi costo-utilità (CUA)**, invece, **utilizza come misura di esito i Quality-Adjusted Life Years (QALY)**, che combinano quantità e qualità della vita in un'unica metrica. È in questo contesto che i PROs e i PROMs assumono un ruolo cruciale, poiché le informazioni sulla qualità di vita riportata dai pazienti vengono convertite in valori di utilità necessari per calcolare i QALY. Per ottenere questi valori, la comunità scientifica utilizza i **Value Set**, ossia sistemi di pesatura derivati dalle preferenze espresse dalla popolazione generale. Non sono dunque i punteggi grezzi dei questionari PROM a generare i QALY, ma la loro trasformazione attraverso un Value Set nazionale o internazionale (Di Matteo et., al 2024).

Nel caso dell'EQ-5D, lo strumento più diffuso per le valutazioni economiche, il Value Set italiano consente di convertire ciascun profilo di salute descritto nelle cinque dimensioni del questionario in un indice compreso tra stati peggiori della morte (valori negativi) e piena salute (1). Questo indice, applicato alla durata del periodo considerato, produce i QALY, utilizzati per calcolare l'ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) e determinare se un nuovo intervento sia costo-efficace rispetto allo standard di cura (Finch et al., 2022).

Le population norms, anch'esse derivate da studi di popolazione, non vengono utilizzate per calcolare i QALY, ma svolgono una funzione complementare. Esse forniscono valori medi di qualità di vita per età, sesso o altre caratteristiche demografiche e servono a contestualizzare il peso della malattia e il potenziale beneficio del trattamento rispetto alla popolazione generale. Sono quindi utili per interpretare la gravità di uno stato di salute o per capire quanto un intervento riporti i pazienti verso livelli di benessere più vicini alla norma, ma non entrano nel calcolo formale delle utilità (Meregaglia et al., 2023).

In sintesi, l'uso dei PROMs nelle valutazioni economiche dipende dalla loro capacità di alimentare i Value Set e generare valori di utilità. I PROMs raccolgono informazioni sulla qualità di vita mentre i Value Set traducono queste informazioni in indici numerici. Le valutazioni costo-utilità sfruttano tali indici per stimare i QALY e confrontare il rapporto costo-beneficio delle terapie. Le population norms, pur non essendo parte del calcolo, arricchiscono l'interpretazione clinica ed economica fornendo un quadro di riferimento sulla popolazione generale.

## 1.7 • PROs/PROMs nella pratica clinica

Nella pratica clinica, i PROs stanno assumendo un ruolo sempre più rilevante come strumenti per monitorare l'andamento della malattia, identificare precocemente sintomi rilevanti e personalizzare i percorsi terapeutici. L'utilizzo sistematico dei PROMs consente infatti di rilevare aspetti dell'esperienza del paziente che spesso non emergono durante le valutazioni cliniche standard, come stanchezza, disturbi del sonno, dolore neuropatico, ansia o deterioramento della funzione fisica (Calvert et al., 2022).

L'evidenza in ambito oncologico è particolarmente significativa. In uno studio randomizzato, i pazienti che hanno compilato regolarmente PROMs durante il trattamento hanno mostrato una riduzione del 33% dei ricoveri non pianificati e un incremento della sopravvivenza mediana di circa 5 mesi rispetto al gruppo di controllo, suggerendo che il monitoraggio sistematico degli esiti riferiti dai pazienti può avere un impatto clinico tangibile sulla gestione della malattia e sugli outcome a lungo termine (Basch et al., 2017).

Oltre ai benefici misurabili, i PROMs contribuiscono a rafforzare l'empowerment del paziente, facilitando una comunicazione più bidirezionale con il clinico e promuovendo una partecipazione attiva alle decisioni terapeutiche. **Studi longitudinali hanno dimostrato che una maggiore consapevolezza dello stato di salute, mediata dall'uso regolare dei PROMs, è associata a migliori esiti clinici e a una maggiore aderenza al trattamento in condizioni croniche quali diabete di tipo 2, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e insufficienza cardiaca** (Calvert et al., 2022; Weldring et al., 2013).

Nonostante questi vantaggi, l'implementazione dei PROs nella routine clinica incontra ancora numerose barriere operative, organizzative e culturali. La revisione sistematica di Nguyen et al., (2020) ha messo in luce diversi ostacoli che impediscono l'uso efficace dei PROs nella pratica oncologica quotidiana. Tra le barriere più rilevanti emergono la mancanza di tempo da parte dei clinici, la scarsa familiarità con l'interpretazione dei punteggi, la percezione che i PROMs aumentino il carico amministrativo e l'assenza di infrastrutture digitali integrate nei sistemi informativi ospedalieri. A questi elementi si aggiungono difficoltà legate alla formazione del personale, alla mancanza di standard condivisi per la raccolta e l'analisi dei dati, oltre che alla percezione di un limitato valore aggiunto rispetto alle valutazioni cliniche tradizionali. La revisione evidenzia anche barriere legate ai pazienti, tra cui il livello di alfabetizzazione digitale, la fatica nel compilare strumenti complessi e la possibile difficoltà nel comprendere alcuni item, soprattutto in popolazioni fragili o con background culturali differenti. Nguyen et al., (2020) sottolineano come tali ostacoli non solo riducano la qualità e la completezza dei dati raccolti, ma rischino anche di compromettere il potenziale dei PROs come strumenti predittivi e come supporto alla decisione clinica.

**Nel complesso, l'introduzione dei PROMs nella pratica clinica rappresenta un'opportunità significativa per migliorare la qualità dell'assistenza, ma richiede un'implementazione strutturata, un adeguato supporto tecnologico e un cambiamento culturale che coinvolga sia i clinici sia i pazienti** (Nguyen et al., 2020).

## Esempio Di Buona Pratica

Nel Regno Unito, il **National Lung Cancer Audit** ha integrato PROMs nei registri clinici attraverso un programma nazionale. I pazienti completano regolarmente strumenti come l'EQ-5D e il Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire (CTSQ), fornendo dati utili per confrontare strutture ospedaliere, monitorare la qualità dell'assistenza e guidare decisioni di policy (Breckenridge et al., 2015).

La crescente disponibilità di piattaforme digitali può ridurre significativamente il burden organizzativo e favorire una raccolta dei PROs in tempo reale, integrandoli nei sistemi elettronici sanitari (EHR) e nei flussi di lavoro clinico.

## Referenze Bibliografiche

- Basch, E., Deal, A. M., Kris, M. G., Scher, H. I., Hudis, C. A., Sabbatini, P., Rogak, L., Bennett, A. V., Dueck, A. C., Atkinson, T. M., Chou, J. F., Dulko, D., Sit, L., Barz, A., Novotny, P., Fruscione, M., Sloan, J. A., & Schrag, D. (2017). Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(6), 557–565. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.0830>
- Basch, E., Deal, A. M., Dueck, A. C., Scher, H. I., Kris, M. G., Hudis, C., & Schrag, D. (2017). Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA – Journal of the American Medical Association*, *318*(2), 197–198. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7156>
- Brahmer, J. R., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csósz, T., Fülöp, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., O'Brien, M., Rao, S., Hotta, K., Zhang, J., Lubiniecki, G. M., Deitz, A. C., Rangwala, R., & Reck, M. (2017). Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): A multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *18*(12), 1600–1609. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30690-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30690-3)
- Breckenridge, K., Bekker, H. L., Gibbons, E., et al. (2015). How to routinely collect patient-reported outcome and experience measures in renal registries in Europe: A consensus meeting report. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *30*(10), 1605–1614. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv209>
- Calvert, M. J., et al. (2019). Maximising the impact of patient-reported outcome assessment for patients and society. *BMJ*, *364*, k5267. <https://doi.org/10.1136/bmj.k5267>
- Calvert, M. J., Cruz Rivera, S., Retzer, A., Hughes, S. E., Campbell, L., Molony-Oates, B., Aiyegbusi, O. L., Stover, A. M., Wilson, R., McMullan, C., Anderson, N. E., Turner, G. M., Davies, E. H., Verdi, R., Velikova, G., Kamudoni, P., Muslim, S., Gheorghe, A., O'Connor, D., ... Denniston, A. K. (2022). Patient-reported outcome measures must be inclusive and equitable. *Nature Medicine*, *28*, 1120–1124. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01781-8>
- Camilleri, M., Northcutt, A. R., Kong, S., Dukes, G. E., McSorley, D., & Mangel, A. W. (2000). Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: A randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, *355*(9209), 1035–1040. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02033-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02033-X)
- Cao, K., Quan, X. Y., & Hou, Y. (2024). From conceptual framework building to regulatory decision-making: Considerations for developments of patient-reported outcome instruments. *Drug Design, Development and Therapy*, *18*, 5759–5771. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S490289>
- Ciucă, A., Banka, S., Clancy, T., Jones, S., Kirkham, J. J., Newman, W. G., Payne, K., & Moldovan, R. (2025). Patient-reported outcomes and measures are underused in trials of advanced therapy medicinal products for orphan conditions. *Journal of Clinical Epidemiology*, *178*, 111617. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111617>
- Department of Health and Social Care (DHSC). (2011, July 18). *Patient Reported Outcome Measures (PROMs) in England: A methodology for identifying potential outliers*. <https://www.gov.uk/government/publications/patient-reported-outcome-measures-proms-in-england-a-methodology-for-identifying-potential-outliers--2>
- Di Maio, M., Basch, E., Denis, F., Fallowfield, L. J., Ganz, P. A., Howell, D., Kowalski, C., Perrone, F., Stover, A. M., Sundaresan, P., Warrington, L., Zhang, L., Apostolidis, K., Freeman-Daily, J., Ripamonti, C. I., & Santini, D. (2022). The role of patient-reported outcome measures in the continuum of cancer clinical care: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology*, *33*(9), 878–892. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.007>
- Di Matteo, S., et al. (2024). *Cost-Utility Analysis Comparing Pegcetacoplan to Anti-C5 Treatments* [ClinicoEconomics and Outcomes Research, 16]. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S442906>
- Engel, P., Almas, M. F., De Bruin, M. L., Starzyk, K., Blackburn, S., & Dreyer, N. A. (2017). Lessons learned on conducting post-authorisation safety studies: Review of 3 years of PRAC oversight. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *83*(4), 884–893. <https://doi.org/10.1111/bcp.13165>

- Eton, D. T., Beebe, T. J., Hagen, P. T., et al. (2014). Harmonizing and consolidating the measurement of patient-reported information at health care institutions: A position statement of the Mayo Clinic. *Patient Related Outcome Measures*, 5, 7–15. <https://doi.org/10.2147/PROM.S55069>
- European Medicines Agency (EMA). (2005). *Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products*. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). London: EMA. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-health-related-quality-life-hrql-measures\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-health-related-quality-life-hrql-measures_en.pdf)
- European Medicines Agency. (2020). *EMA regulatory science to 2025: Strategic reflection*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf)
- Finch, A. P., Meregaglia, M., Ciani, O., Roudijk, B., & Jommi, C. (2022). An EQ-5D-5L value set for Italy using videoconferencing interviews and feasibility of a new mode of administration. *Social Science & Medicine*, 292, 114519. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.114519>
- Food and Drug Administration. (2009, December). *Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims (Guidance for Industry)*. <https://www.fda.gov/media/77832/download>
- Food and Drug Administration. (2018). *Clinical outcome assessment (COA): Glossary of terms* [Archived page]. <http://wayback.archive-it.org/7993/20180424212148/https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugDevelopmentToolsQualificationProgram/ucm370262.htm#pro>
- Food and Drug Administration. (2020). *Clinical outcome assessment (COA): Frequently asked questions*. <https://www.fda.gov/about-fda/clinical-outcome-assessment-coa-frequentlyasked-questions>
- U.S. Food and Drug Administration. (2023/2025). *Patient-Focused Drug Development: Incorporating Clinical Outcome Assessments Into Endpoints for Regulatory Decision-Making. Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders*. (Guidance 4 of the PFDD series). Retrieved [data di accesso], from <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-incorporating-clinical-outcome-assessments-endpoints-regulatory>
- Gnanasakthy, A., Barrett, A., Evans, E., D'Alessio, D., & Romano, C. D. (2019). A review of patient-reported outcome labeling for oncology drugs approved by the FDA and the EMA (2012–2016). *Value in Health*, 22(2), 203–209. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.2842>
- Gnanasakthy, A., Levy, C., Norcross, L., Doward, L., & Winnette, R. (2023). A review of labeling based on patient-reported outcome endpoints for new oncology drugs approved by the European Medicines Agency (2017–2021). *Value in Health*, 26(6), 893–901. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2023.01.017>
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. (2019, November 20). *Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials E9(R1)* [ICH Harmonised Guideline, Step 4]. [https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1\\_Step4\\_Guideline\\_2019\\_1203.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf)
- Jommi, C. M., & Novaro, R. M. (2024). *Ruolo dei patient-reported outcome e patient-reported experience nell'accesso dei farmaci al mercato* (Rapporto finale di ricerca). Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale
- Kaur, E., Delir Haghighi, P., Cicuttini, F. M., & Urquhart, D. M. (2022). Smartphone-based ecological momentary assessment for collecting pain and function data for those with low back pain. *Sensors*, 22(18), 7095. <https://doi.org/10.3390/s22187095>
- Kim, Y., Gilbert, M. R., Armstrong, T. S., & Celiku, O. (2023). Trends in clinical outcome assessments in clinical trials: A contrast between oncology and non-oncology studies. *Cancer Medicine*, 12(16), 16945–16957. <https://doi.org/10.1002/cam4.6325>

- Kluetz, P. G., O'Connor, D. J., & Soltys, K. (2018). Incorporating the patient experience into regulatory decision making in the USA, Europe, and Canada. *The Lancet Oncology*, 19(5), e267–e274. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30097-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30097-4)
- Kosiborod, M. N., Jhund, P. S., Docherty, K. F., et al. (2020). Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Results from the DAPA-HF trial. *Circulation*, 141(2), 90–99. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138>
- Kyte, D., Retzer, A., Ahmed, K., Keeley, T., Armes, J., Brown, J. M., Calman, L., Gavin, A., Glaser, A. W., Greenfield, D. M., Lanceley, A., Taylor, R. M., Velikova, G., Brundage, M., Efficace, F., Mercieca-Bebber, R., King, M. T., Turner, G., & Calvert, M. (2019). Systematic evaluation of patient-reported outcome protocol content and reporting in cancer trials. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 111(11), 1170–1178. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz038>
- Madariaga, A., Mitchell, S. A., Pittman, T., Wang, L., Bowering, V., Kavak, N., Quintos, J., Chang, K., Ramsahai, J., Karakasis, K., Welch, S. A., Dhani, N. C., Lheureux, S., & Oza, A. M. (2022). Patient self-reporting of tolerability using PRO-CTCAE in a randomized double-blind, placebo-controlled phase II trial comparing gemcitabine in combination with adavosertib or placebo in patients with platinum-resistant or refractory epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 167(2), 226–233. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.08.006>
- Malandrini, F., Borroni, C., Meregaglia, M., Sarra, M., & Ciani, O. (2023). *Il ruolo degli esiti riferiti dal paziente nelle decisioni di rimborso e innovatività dei farmaci in Italia*. Global & Regional Health Technology Assessment, 10, 12-17. <https://doi.org/10.33393/grhta.2023.2514>
- Malandrini, F., Meregaglia, M., Di Maio, M., Pinto, C., De Lorenzo, F., & Ciani, O. (2024). *The development of an archive of patient-reported outcome measures (PROMs) in oncology: The Italian PRO4All project*. *European Journal of Cancer*, 207, 114161. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114161>
- Mercieca-Bebber, R., King, M. T., Calvert, M. J., Stockler, M. R., & Friedlander, M. (2018). The importance of patient-reported outcomes in clinical trials and strategies for future optimization. *Patient Related Outcome Measures*, 9, 353–367. <https://doi.org/10.2147/PROM.S156279>
- Meregaglia, M., Malandrini, F., Angelini, S., & Ciani, O. (2023). The assessment of patient-reported outcomes for the authorisation of medicines in Europe: A review of European public assessment reports from 2017 to 2022. *Applied Health Economics and Health Policy*, 21(6), 925–935. <https://doi.org/10.1007/s40258-023-00827-3>
- Meregaglia, M., Malandrini, F., Finch, A. P., Ciani, O., & Jommi, C. (2023). EQ-5D-5L population norms for Italy. *Applied Health Economics and Health Policy*, 21(2), 289–303. <https://doi.org/10.1007/s40258-022-00772-7>
- Minvielle, E., Fierobe, A., Fourcade, A., Ferrua, M., di Palma, M., Scotté, F., & Mir, O. (2023). The use of patient-reported outcome and experience measures for health policy: A scoping review in oncology. *Health Policy*, 129, 104702. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2022.12.010>
- Morris, A. C., Ibrahim, Z., Moghraby, O. S., Stringaris, A., Grant, I. M., Zalewski, L., McClellan, S., Moriarty, G., Simonoff, E., Dobson, R. J., & Downs, J. (2023). Moving from development to implementation of digital innovations within the NHS: myHealthE, a remote monitoring system for tracking patient outcomes in child and adolescent mental health services. *Digital Health*, 9, 20552076231211551. <https://doi.org/10.1177/20552076231211551>
- Murray, C. J. L., Evans, D. B., Acharya, A., & Baltussen, R. M. P. M. (2000). Development of WHO guidelines on generalized cost-effectiveness analysis. In C. J. L. Murray & D. B. Evans (Eds.), *Health systems performance assessment: Debates, methods and empiricism* (pp. 161–186). World Health Organization.
- Nguyen, H., Butow, P., Dhillon, H. M., & Sundaresan, P. (2021). A review of the barriers to using patient-reported outcomes (PROs) and patient-reported outcome measures (PROMs) in routine cancer care. *Journal of Medical Radiation Sciences*, 68(2), 186–195. <https://doi.org/10.1002/jmrs.421>

- Patrick, D. L., Burke, L. B., Gwaltney, C. J., Leidy, N. K., Martin, M. L., Molsen, E., & Ring, L. (2011). Content validity—Establishing and reporting the evidence in newly developed patient-reported outcome (PRO) instruments for medical product evaluation: ISPOR PRO Good Research Practices Task Force report. *Value in Health*, 14(8), 967–977. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.002>
- Pe, M., Voltz-Girolt, C., Bell, J., Bhatnagar, V., Bogaerts, J., Booth, C., Burgos, J. G., Cappelleri, J. C., Coens, C., Demolis, P., Enzmann, H., Giesinger, J. M., Gilbert, A., Groenvold, M., Kluetz, P., Piccinin, C., Postmus, D., Quinten, C., Ryll, B., ... Mol, P. (2025). Using patient-reported outcomes and health-related quality of life data in regulatory decisions on cancer treatment: Highlights from an EMA–EORTC workshop. *The Lancet Oncology*, 26(6), 687–690. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(25\)00150-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00150-0)
- Retzer, A., Aiyegbusi, O. L., Rowe, A., Newsome, P. N., Douglas-Pugh, J., Khan, S., Mittal, S., Wilson, R., O'Connor, D., Campbell, L., Mitchell, S. A., & Calvert, M. (2022). The value of patient-reported outcomes in early-phase clinical trials. *Nature Medicine*, 28(1), 18–20. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01648-4>
- Rothman, M., Burke, L., Erickson, P., Leidy, N. K., Patrick, D. L., & Petrie, C. D. (2009). Use of existing patient-reported outcome (PRO) instruments and their modification: ISPOR good research practices task force report. *Value in Health*, 12(8), 1075–1083. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00603.x>
- Simpson, E. L., Bieber, T., Guttman-Yassky, E., et al. (2016). Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *The New England Journal of Medicine*, 375(24), 2335–2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>
- Snyder, C., Crossnohere, N., King, M., Reeve, B. B., Bottomley, A., Calvert, M., Thorner, E., Wu, A. W., & Brundage, M.; PROTEUS-Trials Consortium. (2022). The PROTEUS-Trials Consortium: Optimizing the use of patient-reported outcomes in clinical trials. *Clinical Trials*, 19(3), 277–284. <https://doi.org/10.1177/17407745221077691>
- Walton, M. K., Powers, J. H., Hobart, J., et al. (2015). Clinical outcome assessments: Conceptual foundation—Report of the ISPOR Clinical Outcomes Assessment Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health*, 18(6), 741–752. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.08.006>
- Weldring, T., & Smith, S. M. (2013). Patient-reported outcomes (PRO) and patient-reported outcome measures (PROMs). *Health Services Insights*, 6, 61–68. <https://doi.org/10.4137/HSI.S11093>
- Whittal, A., Meregaglia, M., & Nicod, E. (2021). The use of patient-reported outcome measures in rare diseases and implications for health technology assessment. *The Patient—Patient-Centered Outcomes Research*, 14(5), 485–503. <https://doi.org/10.1007/s40271-020-00493-w>
- Yosipovitch, G., Mollanazar, N., Ständer, S., et al. (2023). Dupilumab in patients with prurigo nodularis: Two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nature Medicine*, 29, 1180–1190. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02320-9>

# 2

## **ASPETTI POSITIVI E AMBITI DI INCERTEZZA RELATIVI ALL'UTILIZZO DEI PROMs**



## 2 • ASPETTI POSITIVI E AMBITI DI INCERTEZZA RELATIVI ALL'UTILIZZO DEI PROMs

Obiettivo del capitolo è analizzare i benefici e le criticità legate all'uso dei PROMs, strumenti che integrano la prospettiva del paziente nella valutazione clinica e regolatoria. I PROMs migliorano la comprensione della Qualità di Vita correlata alla Salute e offrono vantaggi clinici, non clinici ed economici, ma presentano anche sfide come la soggettività dei dati e la mancanza di standardizzazione. Il testo esplora opportunità e incertezze, evidenziando implicazioni per ricerca, pratica clinica e accesso alle terapie.

La metodologia utilizzata è basata su revisione della letteratura scientifica, linee guida internazionali e casi studio reali, con analisi di documenti regolatori e studi economici.

### 2.1 • Benefici clinici, non clinici ed economici dei PROs/PROMs

La **Qualità di Vita correlata alla Salute (HRQoL)** rappresenta la percezione soggettiva del paziente riguardo all'impatto della malattia e dei trattamenti sul funzionamento fisico, psicologico e sociale (EMA, 2014). Migliorare l'HRQoL significa intervenire su ciò che maggiormente influisce sulla vita quotidiana dei pazienti, producendo benefici che possono essere clinici, non clinici ed economici.

**Dal punto di vista clinico, l'integrazione sistematica dei PROs/PROMs consente di identificare e gestire con maggiore tempestività sintomi ed effetti collaterali, migliorando così il profilo beneficio-rischio dei trattamenti.** Diversi studi hanno mostrato che il coinvolgimento attivo del paziente nel riportare il proprio stato di salute si associa a una maggiore aderenza terapeutica e, in alcuni contesti, anche a un prolungamento della sopravvivenza. Ne è un esempio lo studio condotto al Memorial Sloan Kettering Cancer Center, in cui il monitoraggio digitale dei sintomi ha portato a una riduzione dei ricoveri non programmati e a un incremento della sopravvivenza mediana di cinque mesi rispetto alla cura standard (MSK, 2017).

**I benefici non clinici sono altrettanto rilevanti: un miglioramento dell'HRQoL si traduce in una vita più soddisfacente e funzionale.** Studi classici e contemporanei evidenziano come la qualità di vita derivi dall'equilibrio tra aspettative, percezioni soggettive e condizioni fisiche reali (Karimi & Brazier, 2016; Patrick & Erickson, 1993; Wilson & Cleary, 1995). È stato inoltre dimostrato che i pazienti sviluppano meccanismi di adattamento psicologico che modulano la percezione della malattia nel tempo, consentendo il mantenimento del ruolo sociale, della produttività e della partecipazione alla vita quotidiana (Calman, 1984; Sprangers & Schwartz, 1999). Tutti questi aspetti, pur non misurabili con strumenti clinici tradizionali, sono cruciali per la definizione di un percorso di cura realmente centrato sulla persona.

**Dal punto di vista economico, i benefici derivano sia da risparmi diretti sia da riduzioni di costi indiretti.** L'adozione dei PROMs migliora l'efficienza del sistema sanitario, riducendo ricoveri evitabili, accessi inappropriati al Pronto Soccorso, esami ripetuti e gestione inefficace degli eventi avversi. Ad esempio, nel trial PRO-TECT, l'uso sistematico degli ePRO ha comportato meno accessi in PS e una riduzione complessiva delle visite ambulatoriali nel follow-up a 12 mesi (Basch et al., 2025). Un RCT multicentrico francese ha mostrato che il follow-up basato su PROMs ha ridotto i costi annuali per paziente (€941 vs €1.304), con una probabilità molto elevata di costo-efficacia ai threshold comunemente adottati in Europa (Lizée et al., 2019). Si aggiungono, inoltre, risparmi

indiretti legati alla maggiore produttività, alla riduzione dell'assenteismo lavorativo e al minore carico per caregiver e famiglie, aspetti particolarmente rilevanti nelle patologie croniche e oncologiche (Kamal et al., 2017).

In sintesi, considerare i PRO/PROMs nella valutazione dei trattamenti significa misurare ciò che conta realmente per i pazienti: benessere fisico e mentale, capacità di svolgere attività quotidiane, partecipazione sociale e qualità della vita nel suo complesso (Makhni & Hennekes, 2023). L'evidenza ormai consolidata dimostra che un approccio centrato sui PRO non solo migliora gli esiti clinici, ma rafforza il valore complessivo delle cure, rendendole più efficaci, sostenibili e realmente allineate ai bisogni delle persone.

## 2.2 • Benefici trasversali principali dell'uso dei PROMs

L'impiego sistematico dei PROMs sta producendo benefici trasversali in molteplici dimensioni dell'assistenza sanitaria, con effetti documentati sia sul miglioramento dei processi di cura sia sugli esiti riferiti dai pazienti. Uno dei vantaggi più rilevanti è la **capacità dei PROMs di identificare in modo precoce sintomi ed eventi avversi** che, nella pratica clinica tradizionale, rischiano di non essere rilevati tempestivamente. Il monitoraggio continuo dello stato di salute riportato dal paziente permette infatti di intercettare peggioramenti clinici prima che si traducano in complicanze, consentendo interventi proattivi come adeguamenti terapeutici o terapie di supporto, con conseguente riduzione dei ricoveri evitabili e miglioramento della gestione complessiva della malattia (Health Catalyst, 2025; MSK, 2017).

Parallelamente, i PROMs **facilitano una comunicazione più efficace tra medico e paziente**. La disponibilità di report strutturati, che sintetizzano in modo chiaro sintomi, limitazioni funzionali e qualità di vita, crea un linguaggio condiviso che aiuta il clinico a comprendere aspetti dell'esperienza di malattia che spesso rimangono inespressi. Studi recenti mostrano che la condivisione dei risultati dei PROMs durante la visita migliora la qualità del dialogo, l'alleanza terapeutica e la soddisfazione complessiva per le cure (Bonsel et al., 2024).

Un ulteriore beneficio riguarda l'**aderenza alle terapie**. Quando i pazienti percepiscono che il proprio stato di salute viene monitorato in modo sistematico e che le loro difficoltà trovano risposta rapida da parte del team clinico, aumenta la motivazione a seguire con costanza il trattamento. La segnalazione tempestiva di effetti collaterali consente di intervenire precocemente, prevenendo interruzioni non programmate della terapia e contribuendo a mantenere nel tempo l'efficacia del trattamento (Health Catalyst, 2025).

I PROMs **supportano anche il processo decisionale condiviso**. L'integrazione dei punteggi di qualità di vita e dei sintomi nella discussione clinica permette a pazienti e medici di valutare con maggiore consapevolezza le opzioni terapeutiche e di personalizzare il percorso di cura secondo le preferenze, le priorità e i valori del paziente. In alcune specialità, come l'ortopedia e l'oncologia, l'uso strutturato dei PROMs è risultato essenziale per orientare la scelta tra trattamenti alternativi, contribuendo a decisioni più informate e coerenti con gli obiettivi individuali di salute (Makhni & Hennekes, 2023).

Dal punto di vista della valutazione dell'efficacia, i PROMs **consentono di cogliere gli effetti del trattamento dal punto di vista del paziente**, rilevando miglioramenti che non emergono dai soli esami clinici: riduzione del dolore, miglioramento del sonno, ripresa delle attività quotidiane, diminuzione dell'ansia, percezione di controllo sulla malattia. Queste informazioni arricchiscono la valutazione complessiva e contribuiscono a colmare il divario tra efficacia clinica e beneficio realmente percepito (Kluzek et al., 2022).

Infine, un ambito emergente in cui i PROMs stanno assumendo un ruolo sempre più rilevante è la **financial toxicity**, ovvero l'onere economico vissuto dai pazienti a causa dei costi diretti e indiretti legati ai trattamenti. Studi recenti, come quello di Riva et al., mostrano che l'impatto finanziario delle cure oncologiche si traduce in stress economico, riduzione della qualità di vita, difficoltà nell'aderenza alla terapia e rinunce a servizi essenziali. L'uso di PROMs specificamente sviluppati per misurare la financial toxicity (ad esempio, COST-FACIT o PROFIT) permette di identificare precocemente i pazienti a rischio, orientando interventi mirati di supporto economico, counselling finanziario e percorsi assistenziali più sostenibili. Integrare questa dimensione nei percorsi clinici

amplia la comprensione dell'esperienza di malattia e sottolinea come i costi sostenuti dai pazienti rappresentino essi stessi una forma di tossicità da monitorare e prevenire.

Nel complesso, i benefici trasversali dei PROMs — clinici, comunicativi, decisionali, esperienziali ed economici — dimostrano come queste misure non rappresentino soltanto un complemento all'evidenza clinica tradizionale, ma uno strumento indispensabile per una medicina davvero centrata sulla persona.

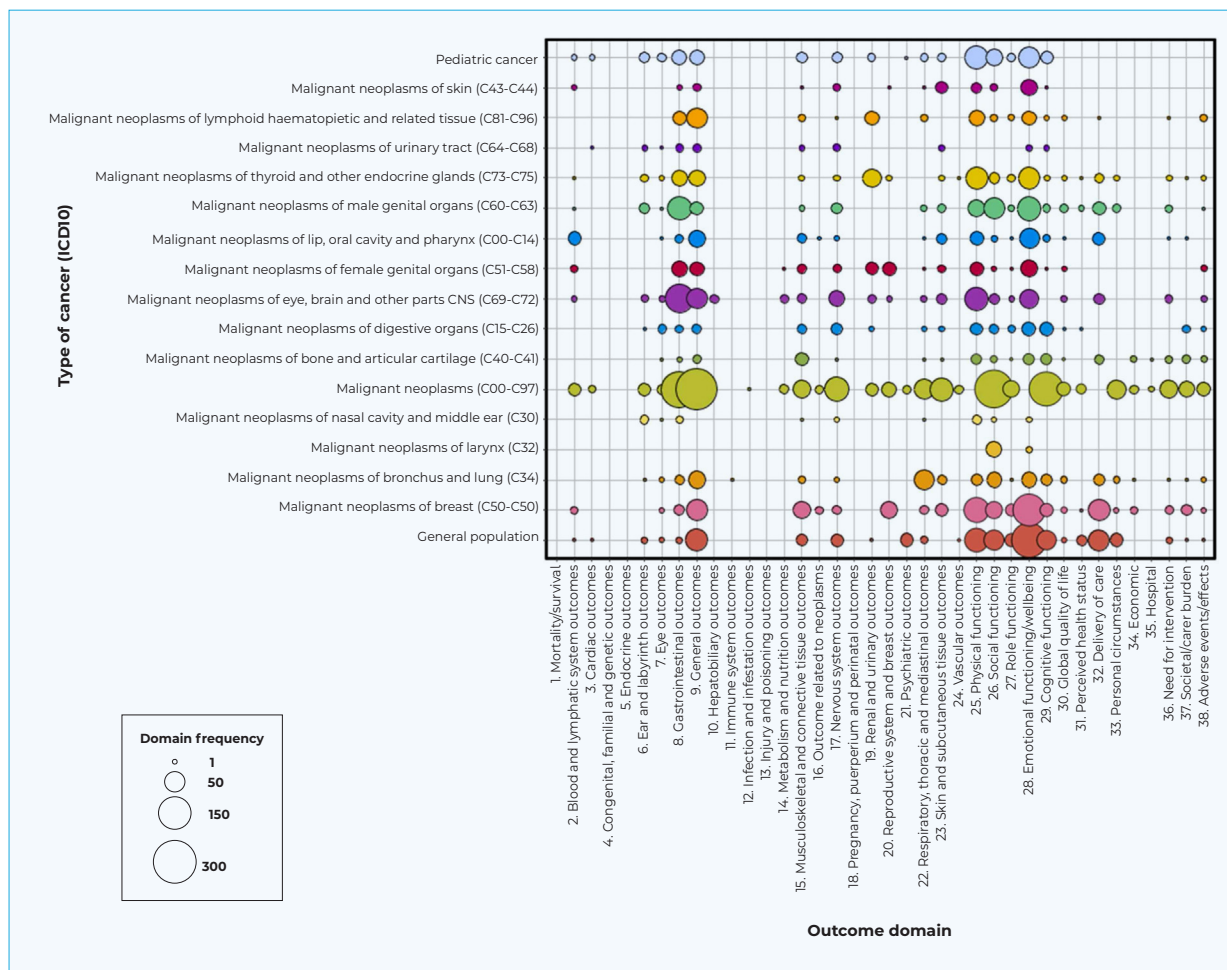
### 2.3 • Eterogeneità e criticità strutturali nell'utilizzo dei PROs/PROMs

Nonostante il crescente interesse verso gli esiti riportati dai pazienti, l'impiego dei PROs/PROMs è ancora caratterizzato da una marcata eterogeneità metodologica che ne limita la piena integrazione nei processi clinici, regolatori e di HTA. Questa variabilità riguarda molteplici dimensioni: dagli strumenti utilizzati, alla loro validazione, fino alla modalità di raccolta e di interpretazione dei dati.

Una prima fonte di eterogeneità deriva dalla **proliferazione di questionari disponibili**. Nel solo ambito oncologico, oltre cinquanta PROM differenti sono stati identificati nei trial clinici recenti, ciascuno con domini, scale, proprietà psicometriche, recall period e sistemi di scoring non sovrapponibili (Teixeira et al., 2022). In tale scenario, due studi che analizzano la stessa terapia possono produrre risultati non comparabili semplicemente perché fondati su strumenti differenti, con livelli diversi di sensibilità al cambiamento o di significatività clinica. A questa variabilità si aggiunge la persistente mancanza di consenso su quale soglia di modificazione del punteggio rappresenti un miglioramento clinicamente rilevante per i pazienti, nonostante anni di discussione sul concetto di Minimally Clinically Important Difference (MCID) (EMA, 2014). Accanto ai limiti intrinseci dei singoli strumenti, emergono criticità sistemiche legate alla frammentazione delle misure impiegate nei principali ambiti terapeutici.

Un precedente lavoro (Malandrini et al., 2024) ha documentato come, nel contesto oncologico europeo, la distribuzione dei domini misurati dai PROM sia tutt'altro che omogenea. L'analisi, condotta su oltre 380 strumenti e più di 6976 item derivanti da PROMs generici e specifici di patologia, ha mostrato che la maggior parte delle misure si concentra su pochi domini ricorrenti: dolore, sintomi fisici, funzionalità e fatigue sono rappresentati in maniera massiva (oltre il 60% degli item complessivi), mentre aspetti cruciali come benessere psicologico, funzionamento sociale, ruolo lavorativo, disturbi cognitivi o impatto familiare risultano significativamente sottorappresentati. Alcune dimensioni essenziali nell'esperienza del paziente oncologico – come gli effetti emozionali (5,8% degli item), il funzionamento sociale (4,2%) o l'impatto economico della malattia (meno del 2%) – compaiono appena nei questionari più utilizzati, nonostante siano considerate tra le aree di maggiore impatto nella vita quotidiana dei pazienti. Questa asimmetria produce conseguenze concrete. Le dimensioni più frequentemente misurate finiscono per pesare maggiormente nell'interpretazione del beneficio terapeutico, mentre ciò che non viene rilevato tende a essere implicitamente escluso dal processo di valutazione. Il paper evidenzia inoltre che le differenze tra strumenti generici e specifici di patologia amplificano ulteriormente la disomogeneità, poiché questi ultimi tendono a catturare dimensioni rilevanti in maniera più mirata, ma al prezzo di una ridotta comparabilità trasversale. Come mostrato dal bubble plot del paper, i domini relativi al dolore e alla funzione fisica non solo sono i più rappresentati, ma anche quelli presenti nel maggior numero di strumenti differenti, generando un fenomeno di “ridondanza funzionale” che accentua ulteriormente gli squilibri. Al contrario, aspetti come qualità di vita globale, benessere emotivo o impatto sociale compaiono in un numero ridotto di strumenti e con scarsa profondità di misurazione.

Figura 1 • Classificazione degli item dei PROM per tipo di tumore e domini di esito



Una criticità correlata riguarda **l'uso dei PRO nella transizione dalla ricerca alla pratica regolatoria**. Il fatto che i PROM compaiano nei protocolli clinici non garantisce che vengano utilizzati nelle decisioni. L'evidenza disponibile mostra una sostanziale discrepanza tra la presenza dei PRO nei trial e il loro impiego effettivo nei processi decisionali: analisi precedenti hanno messo in luce elevati tassi di dati mancanti, reporting incompleto, deviazioni dai protocolli predefiniti e assenza di strategie chiare per gestire la variabilità soggettiva (Calvert et al., 2019; Mercieca-Bebber et al., 2018). Anche quando i dati PRO sono inclusi negli EPAR o nei dossier regolatori, essi raramente vengono menzionati in modo esplicito nelle decisioni finali, come mostrato in Italia dal confronto tra EPAR e schede di innovatività AIFA, dove la presenza dei PROs è dichiarata solo nel 20% dei casi pur essendo rilevabile in oltre il 70% della documentazione EMA (Malandrini et al., 2023; Meregaglia et al., 2023).

**Nel complesso, l'eterogeneità degli strumenti, la frammentarietà dei domini, la mancanza di standard condivisi e la difficoltà di tradurre i risultati in evidenze utilizzabili limitano significativamente il potenziale dei PRO.** Il quadro che emerge è quello di un ecosistema ricco di strumenti ma povero di omogeneità, con il rischio che la voce del paziente venga rappresentata in modo incompleto o distorto. Ridurre questa frammentazione, migliorare la qualità del reporting e rafforzare l'integrazione dei PRO nelle valutazioni regolatorie rappresentano passi essenziali per valorizzare pienamente il contributo del paziente nelle decisioni cliniche e di policy.

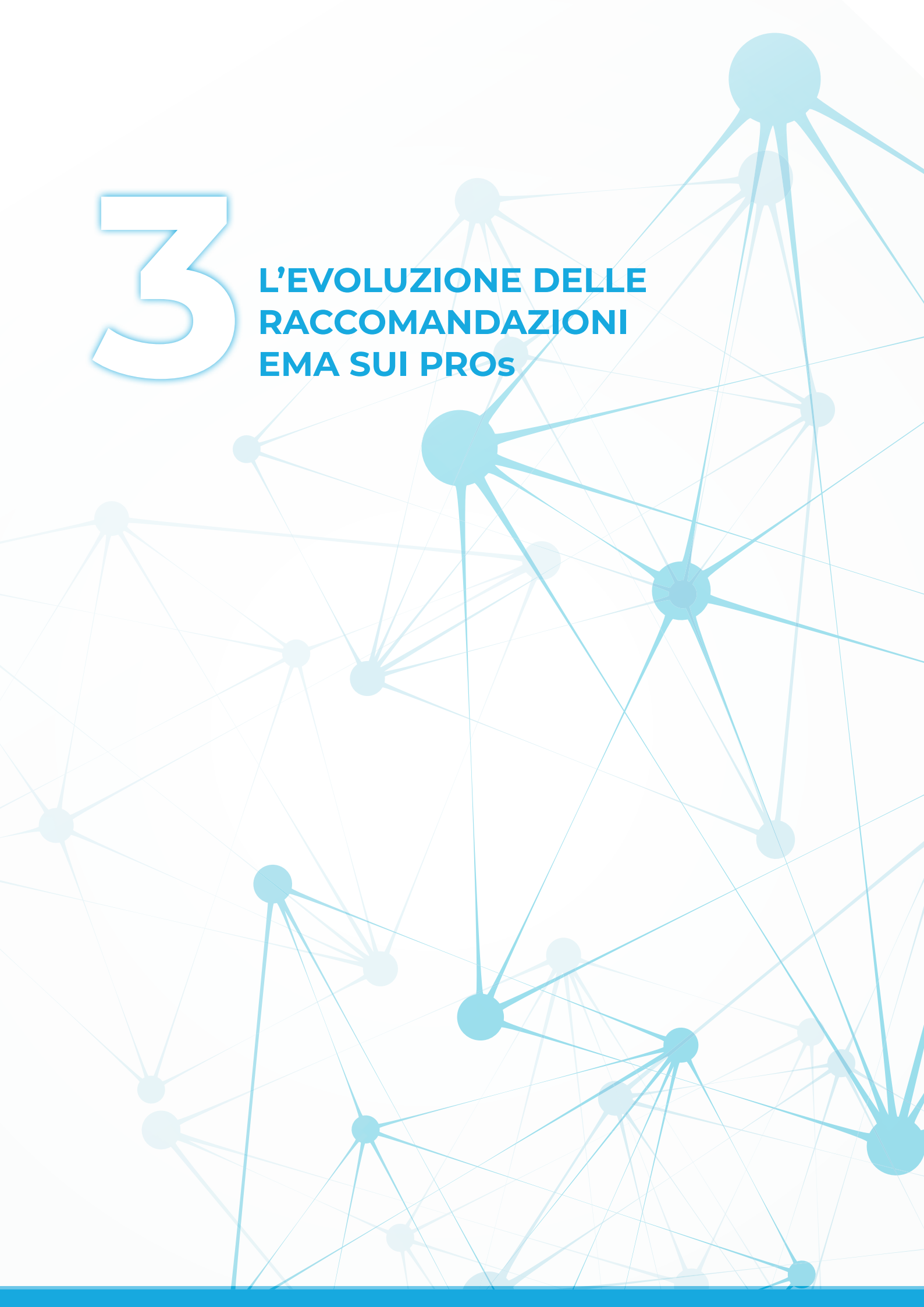
## Referenze Bibliografiche

- Basch, E., Dueck, A. C., Deal, A. M., et al. (2025). Final results of the PRO-TECT cluster-randomized trial. *JCO Clinical Cancer Informatics*. Advance online publication
- Bonsel, J. M., Itiola, A. J., Huberts, A. S., et al. (2024). The use of patient-reported outcome measures to improve patient-related outcomes – a systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes*, 22, 101. <https://doi.org/10.1186/s12955-024-02312-4>
- Calman, K. C. (1984). Quality of life in cancer patients — An hypothesis. *Journal of Medical Ethics*, 10(3), 124–127. <https://doi.org/10.1136/jme.10.3.124>
- Calvert, M., O'Connor, D., & Basch, E. (2019). Harnessing the patient voice in real-world evidence. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 15(8), 905-910. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.01.002>
- European Medicines Agency. (2014, June 17). *Reflection paper on the use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies* (Draft; EMA/CHMP/292464/2014). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-use-patient-reported-outcome-pro-measures-oncology-studies\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-use-patient-reported-outcome-pro-measures-oncology-studies_en.pdf)
- Health Catalyst. (2025). *Patient-reported outcomes improve adherence and symptom management for cancer patients*. Retrieved October 4, 2025, from <https://www.healthcatalyst.com/news/patient-reported-outcomes-improve-adherence-and-symptom-management-for-cancer-patients>
- Kamal, K. M., Covvey, J. R., Dashputre, A., Ghosh, S., Shah, S., Bhosle, M., & Zacker, C. (2017). A systematic review of the effect of cancer treatment on work productivity of patients and caregivers. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 23(2), 136–162. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.2.136>
- Karimi, M., & Brazier, J. (2016). Health, health-related quality of life, and quality of life: What is the difference? *Pharmacoeconomics*, 34(7), 645–649. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>
- Kluzek, S., Dean, B., & Wartolowska, K. A. (2022). Patient-reported outcome measures (PROMs) as proof of treatment efficacy. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 27(3), 153–155. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111573>
- Lizée, T., Basch, E., Trémolières, P., Voog, E., Domont, J., Peyraga, G., Urban, T., Bennouna, J., Septans, A.-L., Balavoine, M., Detournay, B., & Denis, F. (2019). Cost-effectiveness of web-based patient-reported outcome surveillance in patients with lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 14(6), 1012–1020. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.02.005>
- Makhni, E. C., & Hennekes, M. E. (2023). The use of patient-reported outcome measures in clinical practice and clinical decision making. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 31(20), 1059–1066. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-23-00040>
- Malandrini, F., Borroni, C., Meregaglia, M., Sarra, M., & Ciani, O. (2023). *Il ruolo degli esiti riferiti dal paziente nelle decisioni di rimborso e innovatività dei farmaci in Italia*. *Global & Regional Health Technology Assessment*, 10, 12-17. <https://doi.org/10.33393/grhta.2023.2514>
- Malandrini, F., Meregaglia, M., Di Maio, M., Pinto, C., De Lorenzo, F., & Ciani, O. (2024). The development of an archive of patient-reported outcome measures (PROMs) in oncology: The Italian PRO4All project. *European Journal of Cancer*, 207, 114161. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114161>
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center. (2017, June 4). *Real-time, patient-reported symptom monitoring demonstrates an overall survival benefit* [Press release]. <https://www.mskcc.org/news-releases/real-time-patient-reported-symptom-monitoring-demonstrates-overall-survival-benefit>
- Mercieca-Bebber, R., King, M. T., Calvert, M. J., Stockler, M. R., & Friedlander, M. (2018). The importance of patient-reported outcomes in clinical trials and strategies for future optimization. *Patient Related Outcome Measures*, 9, 353–367. <https://doi.org/10.2147/PROM.S156279>

- Meregaglia, M., Malandrini, F., Angelini, S., & Ciani, O. (2023). The assessment of patient-reported outcomes for the authorisation of medicines in Europe: A review of European public assessment reports from 2017 to 2022. *Applied Health Economics and Health Policy*, 21(6), 925–935. <https://doi.org/10.1007/s40258-023-00827-3>
- Patrick, D. L., & Erickson, P. (1993). *Health status and health policy: Quality of life in health care evaluation and resource allocation*. Oxford University Press
- Sprangers, M. A., & Schwartz, C. E. (1999). Integrating response shift into health-related quality of life research: A theoretical model. *Social Science & Medicine*, 48(11), 1507–1515. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(99\)00045-3](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(99)00045-3)
- Teixeira, M. M., Borges, F. C., Ferreira, P. S., Rocha, J., Sepodes, B., & Torre, C. (2022). A review of patient-reported outcomes used for regulatory approval of oncology medicinal products in the European Union between 2017 and 2020. *Frontiers in Medicine*, 9, 968272. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.968272>
- Wilson, I. B., & Cleary, P. D. (1995). Linking clinical variables with health-related quality of life: A conceptual model of patient outcomes. *JAMA*, 273(1), 59–65. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520250075037>

# 3

## L'EVOLUZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI EMA SUI PROs



## 3• L'EVOLUZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI EMA SUI PROs

In questo capitolo vengono analizzate l'evoluzione delle raccomandazioni e delle linee guida europee sui Patient Reported Outcomes (PROs), con particolare attenzione ai documenti pubblicati da EMA e EUnetHTA, che hanno progressivamente definito il ruolo della voce del paziente nella valutazione dei medicinali e delle tecnologie sanitarie.

Il percorso ha avuto inizio nel **2006 da EMA**, con il *Reflection Paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQoL) measures in the evaluation of medicinal products*, che ha introdotto il concetto di HRQoL come sottoinsieme dei PROs e ne ha delineato il potenziale ruolo nel processo di approvazione dei farmaci.

**Nel 2016 EMA** ha pubblicato il documento: *"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"* che si concentra sull'integrazione dei PRO negli studi oncologici per catturare l'impatto della malattia e delle terapie sulla vita dei pazienti, oltre agli endpoint tradizionali. Fornisce principi per la pianificazione, la scelta di strumenti validati e la gestione dei dati, evidenziando che i PRO possono influenzare il bilancio beneficio-rischio solo se dimostrano un beneficio clinicamente rilevante.

Successivamente, **EUnetHTA** ha contribuito in modo significativo alla definizione del ruolo dei PROs nel contesto delle valutazioni HTA. Attraverso una serie di **linee guida metodologiche** pubblicate tra il 2015 e il 2020 (<https://tools.eunethta.be/guidelines.html>), EUnetHTA ha definito i principi fondamentali per promuovere una cooperazione europea nel campo della Health Technology Assessment (HTA). Tra gli argomenti principali affrontati in queste linee guida figurano anche i Patient Reported Outcomes e la qualità della vita correlata alla salute (Health Related Quality of Life).

Nel 2019 anche **l'EFPIA** (Federazione Europea delle Industrie e Associazioni Farmaceutiche) si è interessata a questa tematica, commissionando ad ICON la stesura di un documento in cui si analizzano in modo critico tutte le linee guida metodologiche sviluppate da EUnetHTA (ICON & EFPIA, 2019). Fra le varie tematiche, il documento commissionato da EFPIA si è occupato anche dei PRO e della qualità della vita in relazione alla salute (HRQoL). L'obiettivo era entrare in discussione con EUnetHTA per rendere queste metodologie più chiare, coerenti e utili, affinché potessero davvero rispondere alle esigenze dei pazienti, dei decisori e del sistema sanitario nel suo complesso.

Nel **2024**, il Coordination Group per l'HTA ha pubblicato le **Linee Guida per le Joint Clinical Assessments (JCA)**, che definiscono in modo strutturato le diverse tipologie di outcome, distinguendo tra ClinROs, PerfOs, ObsROs e PROs, e sottolineano il ruolo centrale dei PROs nella valutazione centrata sul paziente.

Infine, **nel 2025, EMA** ha pubblicato il nuovo *Reflection Paper on Patient Experience Data* attualmente in fase di consultazione pubblica. Questo documento amplia il focus dai PROs ai dati di esperienza del paziente (PED), promuovendo un approccio sistematico alla raccolta e all'utilizzo di queste informazioni nei processi regolatori.

Attraverso l'analisi di questi documenti, il capitolo intende evidenziare l'evoluzione del pensiero regolatorio europeo, da una visione inizialmente esplorativa a una sempre più strutturata e integrata, che riconosce il valore dei PROs non solo come strumenti di misurazione, ma come elementi fondamentali per una valutazione realmente centrata sul paziente.

### 3.1 • La Strategia EMA sui PROs: Strategic Reflection Paper

L'EMA riconosce il valore fondamentale dell'esperienza del paziente nel ciclo regolatorio dei farmaci e punta a rafforzare il contributo dei PRO come parte integrante delle evidenze scientifiche utilizzate nella valutazione beneficio/rischio. I PRO, intesi come riporti diretti da parte del paziente sulla propria funzionalità, stato di malattia o risposta al trattamento, **vengono da non molto tempo utilizzati come endpoint all'interno delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio**, segnando una **progressiva evoluzione verso un approccio regolatorio sempre più paziente-centrico**.

In linea con questa visione, la strategia dell'EMA al 2025 riportata nel documento "*Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQoL) measures in the evaluation of medicinal products*" (EMA, 2006) prevede una **serie di interventi strutturali per rafforzare la rilevanza della prospettiva del paziente**. Tra questi figurano:

- la **revisione delle metodologie di interazione con i pazienti e le loro organizzazioni**;
- lo **sviluppo e l'aggiornamento di linee guida sulla raccolta, analisi e interpretazione dei dati riferiti dai pazienti**;
- la **definizione di un approccio coordinato all'utilizzo dei PRO**, anche in relazione alla qualità della vita correlata alla salute, con particolare attenzione all'impiego di strumenti core validati.

Parallelamente, l'EMA evidenzia l'esigenza di strutturare metodologie robuste per includere anche le preferenze dei pazienti nei processi decisionali, in modo complementare ai PRO. In tale prospettiva, si fa riferimento al progetto europeo **IMI-PREFER** (PREFER Consortium, 2022) che ha **prodotto linee guida scientificamente fondate per la progettazione e conduzione di studi sulle preferenze**, da integrare in modo indipendente nel contesto regolatorio. Tali preferenze possono **contribuire a chiarire l'interpretazione dei risultati clinici, supportare la condivisione decisionale tra pazienti e clinici, e gestire la variabilità nei valori attribuiti dai pazienti a esiti o caratteristiche della terapia**.

Il documento sottolinea inoltre che, per garantire un'effettiva integrazione dei dati riferiti dai pazienti – siano essi PRO o preferenze – sarà necessario **investire nello sviluppo di competenze analitiche all'interno delle strutture regolatorie**, in particolare nella capacità di analizzare dati individuali (*patient-level data*) e nella gestione della loro eterogeneità. Inoltre, si prevede un **ampliamento dell'uso di strumenti digitali, dispositivi indossabili e soluzioni eHealth** per facilitare la **raccolta continua e standardizzata di informazioni riferite dai pazienti nella pratica clinica e nella generazione di real-world evidence**.

Infine, si riconosce che la valorizzazione sistematica della prospettiva del paziente dovrà essere accompagnata da una migliore comunicazione e coordinamento con gli enti HTA e i decisori di rimborso, affinché le informazioni provenienti dai pazienti siano non solo accettate, ma anche utilizzate in modo efficace nelle valutazioni di costo-efficacia, nei confronti con trattamenti attivi o placebo, e nel posizionamento terapeutico. In questo senso, i **PRO e le preferenze del paziente sono destinati a diventare un pilastro condiviso tra regolatori, HTA e payers, contribuendo a una valutazione più completa, trasparente e coerente con i bisogni reali dei pazienti**.

**A settembre 2025**, EMA ha pubblicato il "*Reflection Paper on Patient Experience Data*" (EMA, 2025), che rappresenta un aggiornamento e un'estensione della strategia "*Regulatory Science to 2025 - Strategic Reflection*".

Il documento consolida e amplia il concetto di PRO in un *framework* più ampio di **Patient Experience Data (PED)**, che include non solo i **PROs/PROMs**, ma anche le **preferenze dei pazienti** (*patient preference studies-PPS*), i **dati generati** da attività di coinvolgimento diretto dei pazienti e le **informazioni raccolte** tramite strumenti digitali e *real-world data*.

Il *Reflection Paper* ribadisce l'obiettivo di una **integrazione sistematica dei PED lungo l'intero ciclo di vita del farmaco**, dalla fase di ricerca preclinica alla sorveglianza *post-marketing*, in quanto contributo rilevante alla *totality of evidence* utilizzata nei processi di valutazione regolatoria.

A tal fine, EMA sottolinea la necessità di assicurare la **qualità, la rappresentatività e la robustezza metodologica** dei dati.

Tra le principali novità introdotte, nel documento aggiornato, si segnalano:

- **formalizzazione dei PED** come fonte regolatoria di evidenza complementare agli *endpoint* clinici tradizionali e alla sicurezza;
- **espansione dei canali di early dialogue con i regolatori** per supportare sponsor e ricercatori nella progettazione e validazione di strumenti di raccolta dei dati di esperienza del paziente;
- **riconoscimento dei patient preference studies** (PPS) come strumento regolatorio emergente, con riferimento al *framework* IMI-PREFER e alla futura linea guida ICH (attesa per il 2026);
- inclusione dei **dati digitali e dei dispositivi indossabili tra le fonti accettabili di PED**, purché generati secondo *standard* metodologici validati;
- valorizzazione dei **coinvolgimenti strutturati dei pazienti nei processi regolatori** riconoscendo tali contributi come parte integrante della documentazione regolatoria;
- impegno per una maggiore **trasparenza sull'uso dei PED** nelle valutazioni di beneficio/rischio e nella documentazione pubblica (*assessment reports, product information*).

In sintesi, il *Reflection Paper 2025* rappresenta un'evoluzione sostanziale della precedente visione EMA, **orientando la transizione da un approccio "patient-centred" a un approccio "patient-informed"**.

Tale evoluzione mira a standardizzare l'uso dei dati riferiti dai pazienti in tutta l'Unione Europea, **promuovendo la convergenza regolatoria internazionale e rafforzando il dialogo tra regolatori, HTA e payers** per l'adozione coerente dei PED anche nelle valutazioni di valore e rimborso.

## 3.2 • Linee guida EMA sull'uso dei PRO negli studi oncologici

L'appendice alle linee guida EMA sull'uso dei PRO negli studi oncologici (European Medicines Agency (EMA), 2016 è stata pubblicata nel 2016, dopo un processo di consultazione iniziato nel 2014, con l'obiettivo di valorizzare il **punto di vista del paziente** nella valutazione dei trattamenti antitumorali. Questo documento nasce dalla consapevolezza che indicatori tradizionali come **Overall Survival (OS)**, **Progression-Free Survival (PFS)** e la segnalazione degli **eventi avversi** non riescono a cogliere pienamente l'impatto della malattia e delle terapie sulla vita quotidiana. I **PRO**, che comprendono **sintomi**, **Health-Related Quality of Life HRQL**, **adesione al trattamento** e **soddisfazione**, offrono una prospettiva unica e complementare ai dati di **efficacia** e **sicurezza**, contribuendo a una valutazione più completa del **beneficio clinico**.

L'inclusione dei **PRO** negli studi clinici oncologici risponde a diverse esigenze: comprendere meglio il **carico della malattia** e gli effetti del trattamento sul **benessere del paziente**, differenziare **terapie** in studi di **non-inferiorità** e migliorare la **comunicazione medico-paziente** sulla **qualità della sopravvivenza**. In contesti come la **palliazione**, il **ritardo nella progressione dei sintomi** o il **miglioramento della qualità di vita** possono rappresentare **endpoint significativi** e **clinicamente rilevanti**.

Il documento sottolinea che non esiste un **approccio standard** alla raccolta e all'analisi dei **PRO**, ma raccomanda una **pianificazione accurata**. Gli **obiettivi** devono essere chiari e le **ipotesi predefinite**, con l'integrazione dei **PRO** nel **protocollo** e nel **piano di analisi statistica** fin dalle fasi iniziali. La **frequenza** e la **durata delle valutazioni** devono essere coerenti con la **storia naturale della malattia** e con il momento in cui si prevedono gli **effetti del trattamento**, evitando di gravare eccessivamente sul paziente: si suggerisce che la compilazione dei **questionari** non superi i **venti minuti** alla **baseline** e i **dieci-quindici minuti** nei **follow-up**. È inoltre importante prevedere la gestione dei cosiddetti **PRO alerts**, ovvero punteggi estremi che indicano **sintomi gravi** e richiedono un **intervento immediato**. La raccolta dei dati dovrebbe continuare anche **dopo la progressione** della malattia per evitare **bias** dovuti a **dati mancanti** e per consentire una corretta **interpretazione dei risultati**.

Gli **strumenti** utilizzati devono essere **validati**, **affidabili**, **sensibili al cambiamento** e **culturalmente adattati**. La scelta tra strumenti **generici** e **specifici** dipende dagli **obiettivi dello studio** e dalle **caratteristiche della popolazione**. Tra gli esempi più comuni figurano **EORTC QLQ-C30** e **FACT**, mentre il **PRO-CTCAE** risultava in fase di valutazione per migliorare la **precisione nel reporting degli eventi avversi**. Le principali criticità riguardano il rischio di **bias**, soprattutto negli studi **open-label**, la **perdita di dati** e l'elevato **tasso di abbandono**. Per ridurre questi problemi, il documento raccomandava **strategie preventive** come la **formazione del personale e dei pazienti**, l'uso di **sistemi elettronici con promemoria** e **protocolli chiari** per la gestione dei dati.

Dal punto di vista **regolatorio**, i **PRO** possono influenzare il **bilancio beneficio-rischio** in diversi scenari, come le **terapie palliative**, i **trattamenti di mantenimento** e i **confronti tra farmaci** con **efficacia simile** ma **profili di tollerabilità differenti**. Tuttavia, per supportare **rivendicazioni terapeutiche** nello **SmPC**, non è sufficiente la **significatività statistica**: è necessaria la dimostrazione di un **beneficio clinicamente rilevante**, basato su **ancore paziente-centriche** e su una **metodologia rigorosa**. In sintesi, l'**EMA** riconosce il valore dei **PRO** come strumento per rendere la valutazione dei trattamenti oncologici più **completa** e **centrata sul paziente**, ma ne sottolinea anche le **sfide metodologiche** e la necessità di una **pianificazione attenta** per garantirne l'impatto nelle **decisioni regolatorie**.

### 3.3 • Le linee guida EUnetHTA

EUnetHTA, attraverso una serie di linee guida metodologiche, pubblicate fra il 2015 e il 2020 (EUnetHTA, (2015-2020), *Methodological guidelines for health technology assessment*), ha posto i pilastri fondamentali al fine di raggiungere una cooperazione europea in ambito HTA; le linee guida infatti sono state sviluppate con lo scopo di armonizzare le valutazioni cliniche tra gli Stati membri e fornire un riferimento tecnico solido per le valutazioni congiunte (JCA), componente fondamentale della nuova regolamentazione HTA europea.

Tra i principali temi trattati dalle linee guida metodologiche si trovano anche i **Patient Reported Outcomes** e l'**Health Related Quality of life**.

Nel contesto della valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA), EUnetHTA riconosce i **PROs** come una componente essenziale per comprendere l'efficacia e il valore di un trattamento dal punto di vista del paziente. L'**HRQoL** invece, assume particolare rilevanza in contesti clinici in cui l'obiettivo terapeutico non è solo la sopravvivenza, ma anche il miglioramento della vita quotidiana del paziente. A tal fine, EUnetHTA raccomanda l'impiego di strumenti validati e standardizzati per la misurazione dell'HRQoL, come l'**EQ-5D**, l'**SF-36** o questionari specifici per patologia.

Per essere considerati validi nell'ambito delle valutazioni HTA, EUnetHTA indica che i PROs debbano essere:

- **Predefiniti** nel protocollo dello studio clinico;
- Rilevati tramite **strumenti validati**, culturalmente e linguisticamente adattati;
- **Rilevanti dal punto di vista clinico** per la popolazione target.

Inoltre, l'analisi dei dati PRO deve essere condotta con metodologie statistiche appropriate, tenendo conto di aspetti quali il tasso di risposta, la gestione dei **dati mancanti** e la determinazione della **Minimally Important Difference (MID)**, ovvero la soglia di cambiamento clinicamente significativo. I risultati devono essere presentati in modo trasparente e contestualizzati rispetto agli altri endpoint clinici.

Nelle valutazioni congiunte (JCA), i PROs sono generalmente considerati **endpoint secondari o esploratori**, ma possono assumere un ruolo centrale, soprattutto nei casi in cui gli endpoint primari non evidenziano differenze significative tra le opzioni terapeutiche.

Nel progetto **EUnetHTA 21** (European Commission. EUnetHTA21), EUnetHTA ha lavorato per far evolvere ulteriormente le linee guida HTA precedentemente pubblicate in modo da porre le basi per la regolamentazione europea che si è concretizzata nel JCA e JSC; per quel che riguarda i PROs, questi hanno assunto un ruolo ancora più centrale rispetto alle fasi precedenti in ambito HTA. Uno degli obiettivi chiave del progetto era infatti quello di **rafforzare il coinvolgimento strutturato dei pazienti** nei processi di valutazione, riconoscendo che la prospettiva del paziente è essenziale per una valutazione completa e significativa delle tecnologie sanitarie.

### 3.4 • Il contributo EFPIA alle metodologie EUnetHTA

Nel contesto della crescente importanza delle valutazioni cliniche congiunte a livello europeo, l'**EFPIA** (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), attraverso un documento commissionato alla società di consulenza ICON e rilasciato nel 2019 (da qui in poi per semplicità indicato come *documento EFPIA*), ha **analizzato criticamente le linee guida** metodologiche sviluppate da **EUnetHTA**, con particolare attenzione a quelle relative agli esiti riferiti dai pazienti (PRO) e alla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL). L'obiettivo dell'EFPIA era di contribuire a una maggiore chiarezza, coerenza e rilevanza delle metodologie adottate, affinché possano essere realmente utili per i pazienti, i decisori e l'intero sistema sanitario.

Uno dei punti centrali sollevati riguarda la **validazione degli strumenti** utilizzati per misurare i PRO. Secondo il documento EFPIA, la guida non fornisce indicazioni sufficienti su quali strumenti siano preferibili, né su come valutarne la validità, la sensibilità e la rilevanza per i pazienti. In particolare, viene sottolineata l'importanza di **integrare evidenze qualitative**, che possano garantire che gli strumenti riflettano effettivamente l'esperienza e le priorità dei pazienti.

Nel documento EFPIA si evidenzia inoltre l'**assenza di raccomandazioni metodologiche** nelle linee guida EUnetHTA per la gestione dei **dati mancanti**, un problema comune negli studi clinici. EUnetHTA non affronta l'uso di approcci statistici consolidati, come i modelli a effetti misti o le tecniche di imputazione, né propone strategie per l'analisi di sensibilità. EFPIA però non fa nessun rimando a metodi di raccolta dati alternativi, tipo gli ObsRO, come suggerito da EMA.

Un altro **punto critico** riguarda la **definizione di cambiamento clinicamente significativo**. EFPIA ritiene fondamentale che la guida EUnetHTA fornisca criteri chiari per identificare cosa costituisce un miglioramento rilevante per il paziente, suggerendo l'uso di approcci sia basati su ancoraggio (*anchor-based*, nei quali è richiesto al paziente di valutare la sua condizione corrente in riferimento a una specifica condizione passata che funge da ancoraggio) sia su distribuzioni statistiche (*distribution-based*, che valuta l'errore standard e la deviazione standard delle misure rispetto ad una soglia predefinita), per stimare parametri come il MCID (*Minimal Clinically Important Difference*) e la *Responder Definition*.

La guida, secondo EFPIA, non chiarisce nemmeno quando sia più opportuno utilizzare strumenti generici, come l'EQ-5D, rispetto a quelli specifici per patologia. EFPIA quindi raccomanda l'uso dell'EQ-5D per garantire la comparabilità tra Stati Membri, ma sottolinea anche la necessità di flessibilità per includere strumenti più specifici quando appropriato.

Un ulteriore limite individuato è la **scarsa attenzione agli approcci innovativi**. Tecniche moderne come i *Computerized Adaptive Tests* (CATs), la *Item Response Theory* (IRT) e i metodi misti (*mixed-methods*) non sono adeguatamente considerate, nonostante il loro potenziale per migliorare la precisione e la rilevanza delle misurazioni.

Infine, EFPIA sottolinea la mancanza di indicazioni su come affrontare le differenze tra i vari paesi europei in termini di preferenze, strumenti accettati e valori di riferimento, un aspetto cruciale per garantire l'armonizzazione delle valutazioni a livello europeo.

In sintesi, EFPIA, attraverso il documento redatto da ICON, **riconosce l'importanza** dell'uso dei **PROs** e il valore delle linee guida EUnetHTA, **ma ne evidenzia** diverse **aree di miglioramento**. Le raccomandazioni proposte avevano l'intento di rendere le valutazioni più robuste, trasparenti e significative, promuovendo l'adozione di strumenti standardizzati, l'integrazione di evidenze qualitative e l'aggiornamento delle metodologie in linea con le migliori pratiche internazionali.

### 3.5 • La Linea Guida del JCA sulla raccolta degli outcome

Il documento "Guidance on outcomes for joint clinical assessments" (European Commission, 2024) adottato nel **giugno 2024** fornisce indicazioni pratiche e metodologiche su come identificare, valutare e riportare gli *outcome clinici* nell'ambito delle **valutazioni cliniche congiunte (JCA)** previste dal Regolamento europeo sull'Health Technology Assessment.

L'obiettivo centrale è aiutare sia gli Stati membri che i valutatori tecnici a definire e interpretare correttamente gli effetti di una tecnologia sanitaria – sia in termini di efficacia che di sicurezza – in modo armonizzato, pur lasciando margine alle specificità nazionali.

Viene chiarito che un *outcome* è qualsiasi concetto che permetta di stimare l'efficacia o la sicurezza di un trattamento, come la mortalità, la remissione della malattia, i sintomi, la qualità di vita o la funzionalità. È importante distinguere l'outcome come concetto dalla sua misura concreta, che può variare a seconda dello strumento usato. Per esempio, il dolore può essere misurato con scale numeriche autocompilate dai pazienti.

Il documento classifica gli outcome in base alla fonte dei dati: ci sono quelli riportati dai clinici (ClinROs), quelli basati sulla performance del paziente (PerfOs), quelli riferiti direttamente dai pazienti (PROs), quelli osservati da terze persone come caregiver (ObsROs) e, più recentemente, quelli raccolti attraverso dispositivi digitali (digital outcomes), sempre più diffusi ma ancora soggetti a sfide metodologiche.

Particolare attenzione è data alla rilevanza clinica degli outcome: è importante che siano centrati sul paziente, cioè che riflettano realmente ciò che per il paziente ha valore, come sentirsi meglio, vivere più a lungo o con una migliore qualità della vita. Questo approccio si traduce anche nella preferenza per outcome "finali" (come la sopravvivenza) rispetto a quelli "surrogati", che misurano effetti indiretti e richiedono una validazione rigorosa.

Il documento mette in guardia sull'utilizzo di outcome compositi – combinazioni di più eventi clinici – che possono essere utili ma devono essere ben giustificati e analizzati nei loro singoli componenti, per evitare interpretazioni fuorvianti.

Per quanto riguarda la **sicurezza**, si sottolinea la necessità di un linguaggio chiaro e unificato: devono essere riportati tutti gli eventi avversi, senza limitarsi a quelli esplicitamente correlati al trattamento, e preferibilmente secondo la terminologia MedDRA. Per i dispositivi medici, devono essere inclusi anche gli effetti avversi specifici del dispositivo e i suoi eventuali difetti.

Infine, una parte fondamentale del documento riguarda la qualità degli strumenti usati per misurare gli outcome. Questi devono essere **validi, affidabili e interpretabili**, cioè capaci di misurare ciò che promettono in modo coerente e comprensibile. È importante anche poter attribuire un significato clinico ai punteggi ottenuti – ad esempio, stabilendo se un certo miglioramento in una scala corrisponde davvero a un beneficio percepito dal paziente.

In sintesi, questo documento rappresenta una guida strutturata per garantire che le valutazioni cliniche congiunte siano fondate su dati solidi, comparabili e realmente significativi per pazienti, professionisti e decisori, contribuendo a un processo di HTA più trasparente e armonizzato in tutta l'Unione Europea.

### 3.6 • Conclusione

Negli ultimi due decenni, le linee guida europee sui Patient Reported Outcomes (PROs) hanno compiuto un percorso di profonda evoluzione, passando da un approccio esplorativo a una visione strutturata e integrata, che riconosce il valore centrale della prospettiva del paziente nella valutazione delle tecnologie sanitarie. A partire dal primo Reflection Paper dell'EMA del 2006, che ha introdotto il concetto di HRQoL come sottoinsieme dei PROs, fino al più recente documento del 2025 sul Patient Experience Data (PED), si è assistito a un progressivo ampliamento del focus regolatorio, con l'obiettivo di includere in modo sistematico i dati riferiti dai pazienti lungo l'intero ciclo di vita del farmaco.

Parallelamente, EUnetHTA ha contribuito in modo significativo alla definizione metodologica dei PROs nel contesto HTA, promuovendo l'adozione di strumenti validati e culturalmente adattati, e sottolineando la rilevanza clinica e statistica di questi dati. Le linee guida JCA del 2024 hanno ulteriormente rafforzato questo approccio, distinguendo chiaramente le diverse fonti di outcome e valorizzando i PROs come elementi chiave per una valutazione centrata sul paziente.

Il contributo critico dell'EFPIA ha evidenziato aree di miglioramento, come la necessità di maggiore chiarezza nella selezione e validazione degli strumenti, l'integrazione di evidenze qualitative e l'adozione di metodologie innovative. Queste osservazioni hanno stimolato un'evoluzione verso una maggiore robustezza e coerenza delle linee guida, con l'obiettivo di rendere i PROs realmente utili per pazienti, clinici, regolatori e decisori.

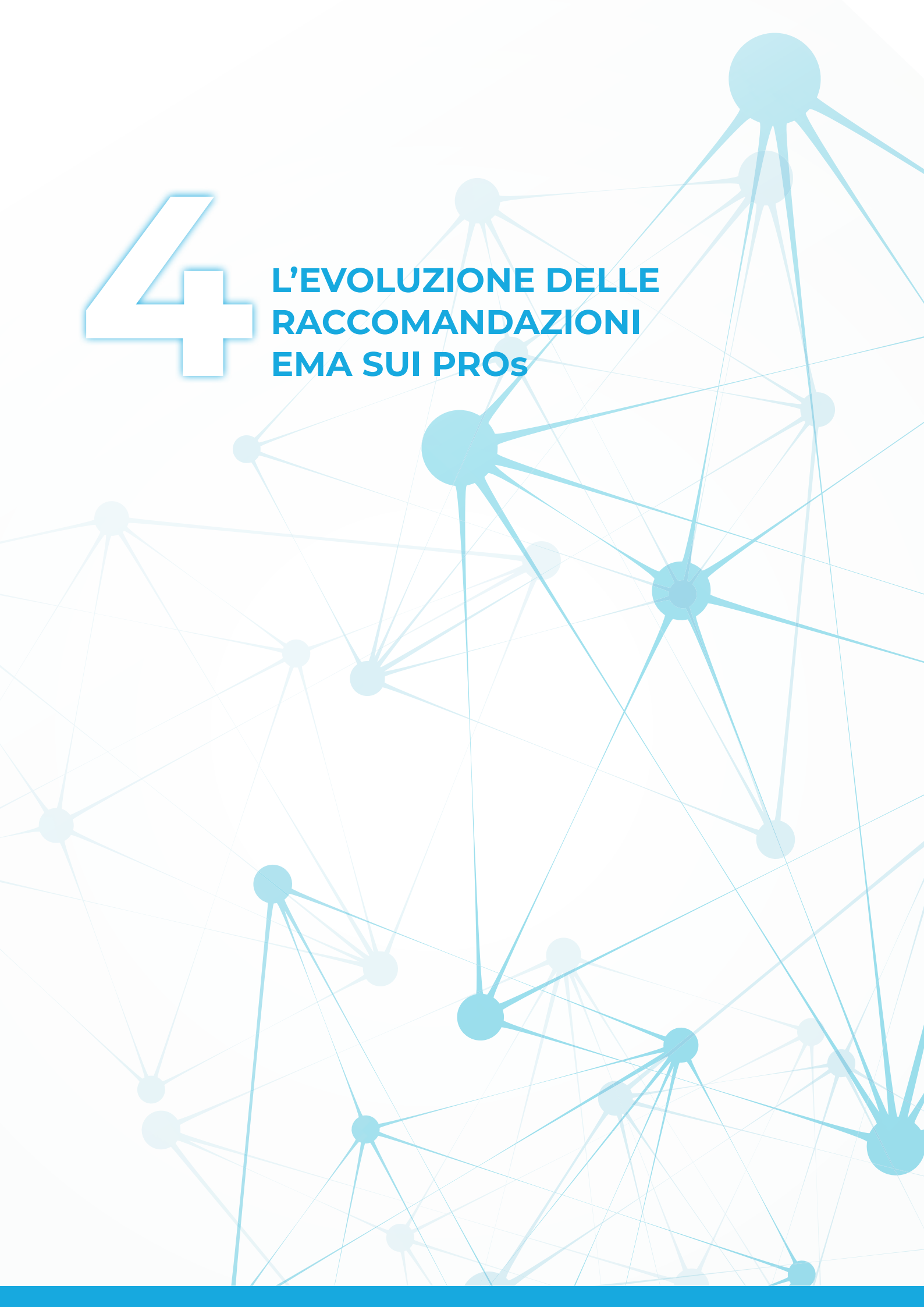
**In sintesi, l'evoluzione delle linee guida sui PROs riflette un cambiamento culturale e scientifico profondo: da strumenti accessori a pilastri fondamentali per una valutazione del valore terapeutico che sia realmente centrata e informata dal vissuto del paziente. Questo percorso, ancora in corso, mira a garantire che le decisioni regolatorie e di accesso siano sempre più allineate con i bisogni e le priorità delle persone che vivono con la malattia.**

## Referenze Bibliografiche

- European Medicines Agency. (2006). *Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQoL) measures in the evaluation of medicinal products* (EMA/CHMP/EWP/139391/2004). Retrieved from <https://www.ema.europa.eu>
- European Medicines Agency (EMA). (2016). 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 (EMA/CHMP/292464/2014). Retrieved from <https://www.ema.europa.eu>
- EUnetHTA. (2015-2020). Methodological guidelines for health technology assessment. Retrieved from <https://tools.eunethta.be/guidelines.html>
- ICON & EFPIA. (2019). ICON Guidelines Review Report: EUnetHTA Technical Review of methodological standards in comparative effectiveness & clinical HTA. Updated final version 3.0, 15 August 2019. Retrieved from <https://www.efpia.eu/media/636752/icon-guidelines-review-report.pdf>
- European Commission. (2024). Guidance on outcomes for joint clinical assessments (JCA). Retrieved from [https://health.ec.europa.eu/document/download/a70a62c7-325c-401e-ba42-66174b656ab8\\_en?filename=hta\\_outcomes\\_jca\\_guidance\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/document/download/a70a62c7-325c-401e-ba42-66174b656ab8_en?filename=hta_outcomes_jca_guidance_en.pdf)
- European Medicines Agency (EMA). (2020) EMA Regulatory Science to 2025: Strategic reflection. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf)
- European Medicines Agency (EMA). (2025). Reflection paper on patient experience data. Retrieved from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-patient-experience-data\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-patient-experience-data_en.pdf)
- PREFER Consortium. (2022). PREFER Recommendations: Why, when and how to assess and use patient preferences in medical product decision-making. Retrieved from <https://www.imi-prefer.eu/w/ip/recommendations>
- European Commission. EUnetHTA21. Available from: [https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/regulation-health-technology-assessment/eunethta21-service-contract\\_en](https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/regulation-health-technology-assessment/eunethta21-service-contract_en) [health.ec.europa.eu]

# 4

## L'EVOLUZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI EMA SUI PROs



## 4 • UTILIZZO PROs IN ITALIA NELLA VALUTAZIONE DEI FARMACI

Nell'ambito della medicina basata sull'evidenza, i Patient-Reported Outcomes (PRO) e le relative misure (PROM) stanno assumendo un ruolo sempre più centrale. Questo capitolo analizza il loro impiego nei documenti regolatori e valutativi dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Inizialmente viene presentata un'analisi delle indicazioni presenti nei documenti ufficiali e nelle linee guida di AIFA, per comprendere come i PROs vengano considerati nei processi decisionali e nelle valutazioni di beneficio clinico.

Successivamente, viene proposta un'analisi delle schede di innovatività, con una panoramica descrittiva generale e un approfondimento dedicato ai casi in cui i PROs sono esplicitamente citati come elementi di supporto alla valutazione.

Infine, il capitolo affronta il tema dell'utilizzo dei Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) nell'ambito dell'economia sanitaria, evidenziando il loro contributo nella definizione del valore terapeutico e nel supporto alle decisioni di allocazione delle risorse.

### 4.1 • I PROMs in ambito regolatorio e nei documenti AIFA

Nel panorama dell'Evidence-Based Medicine, l'importanza dei *Patient-Reported Outcomes* è cresciuta nel corso degli anni. L'integrazione sempre più diffusa dei PROs nei trial clinici, nei registri e nella pratica clinica fornisce una prospettiva olistica e centrata sul paziente, essenziale per valutare la reale efficacia e il valore degli interventi sanitari.

In ambito scientifico, ***l'European Society for Medical Oncology (ESMO) attribuisce un'importanza fondamentale e duplice ai PROs, sia nella pratica clinica quotidiana che nella valutazione del valore (Value Assessment) dei nuovi trattamenti.*** L'ESMO ha pubblicato una Linea Guida specifica nella gestione dei pazienti oncologici dedicata all'utilizzo dei PROs, riconoscendoli ufficialmente come uno standard di cura e fornendo delle raccomandazioni sul loro uso (Di Maio et al., 2022). Inoltre, i PROs sono una componente chiave nello strumento validato sviluppato da ESMO, l'*ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)*, per valutare il valore aggiunto dei nuovi farmaci oncologici (Cherny et al., 2017). In esso, a fianco del prolungamento della sopravvivenza, il miglioramento soggettivo della qualità della vita del paziente (catturato dai PROs) è considerato un aspetto chiave nella valutazione del significato clinico di un trattamento.

La crescente accettazione e l'integrazione sistematica dei PROs non si limitano al solo ambito della ricerca scientifica, ma negli anni stanno trovando una rilevanza cruciale anche nel contesto regolatorio. Organismi Regolatori come la ***Food and Drug Administration (FDA)*** negli Stati Uniti e la ***European Medicines Agency (EMA)*** guardano con sempre crescente attenzione al punto di vista del paziente. Negli ultimi 20 anni, le Agenzie hanno riconosciuto formalmente il valore dei PROs come evidenza per la valutazione dell'efficacia, della sicurezza e del beneficio clinico dei nuovi trattamenti, pubblicando anche alcuni documenti specifici per favorire l'utilizzo dei PROs nei clinical trial – in particolare in ambito oncologico – e guidarne l'inclusione nelle procedure regolatorie a supporto dei nuovi trattamenti (EMA, 2025; Revicki, 2007, US-FDA, 2009, 2021). Questi documenti definiscono i criteri metodologici che i PRO devono soddisfare per essere considerati validi e affidabili per le richieste regolatorie, ponendo la prospettiva del paziente al centro del processo decisionale.

A livello nazionale, l'**Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)** non dispone ad oggi di una linea guida autonoma e strutturata sull'uso dei PROs che sia paragonabile in dettaglio e portata a quelle di EMA ed FDA. Tuttavia, AIFA riconosce l'importanza dei PROs nei suoi processi decisionali come elemento chiave per dimostrare il valore aggiunto e il beneficio reale di un nuovo trattamento per il paziente nelle fasi di valutazione economica (inclusa nell'Health Technology Assessment) e di attribuzione dell'innovatività terapeutica, influenzando direttamente le decisioni di rimborsabilità e innovatività da parte del Servizio Sanitario Nazionale. Nello specifico, in alcune sezioni delle sue "Linee Guida per la compilazione del Dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e di prezzo di un medicinale", AIFA richiede che vengano forniti dati sull'impatto del trattamento sulla Qualità della Vita Correlata alla Salute (HRQoL). Nella sezione B sulla "Descrizione della Condizione Clinica e Inquadramento Terapeutico", il Dossier richiede una descrizione dettagliata dell'impatto della malattia sulla vita quotidiana del paziente, e i dati sulla HRQoL – che devono essere raccolti attraverso strumenti validati quali gli score SF-36 ed EQ-5D - servono a quantificare il *burden* di malattia in termini di sintomi, funzionamento fisico, stato emotivo e limitazioni sociali percepite dal paziente, oltre che di mortalità e mobilità. Nella sezione E sull'analisi farmacoeconomica, l'HRQoL assume rilevanza ai fini della negoziazione del prezzo attraverso il calcolo dei *Quality-Adjusted Life Year* (QALY) e la determinazione rapporto di costo-efficacia del trattamento.

Per quanto concerne invece i criteri di valutazione dell'innovatività terapeutica stabiliti da AIFA, i PROs contribuiscono specificamente – sia nella Determina 2017 che in quella 2025 – **a quantificare l'Added Value**, a misurare, cioè, l'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili.

Nella prima versione dei criteri di innovatività (Determina 2017) la qualità della vita è stata menzionata in maniera poco dettagliata, in particolare nel momento di definizione di:

- patologia grave: *"intesa come una malattia ad esito potenzialmente mortale, oppure che induca ospedalizzazioni ripetute, o che ponga il paziente in pericolo di vita o che causi disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità della vita"*
- Valore terapeutico aggiunto IMPORTANTE: *"Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili"*
- Valore terapeutico aggiunto MODERATO *"maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita"*

**Nella nuova Determina 2025 sull'innovatività**, AIFA ha esplicitato maggiormente il ruolo importante dei PROs nella valutazione dei nuovi trattamenti, in particolare per le malattie rare e ultra-rare, come riportato nel seguente paragrafo a pagina 2 dell'Allegato 1 sui criteri di valutazione per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica e sulla gestione degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti<sup>1</sup>:

"Il titolare dell'AIC può richiedere l'attribuzione del requisito dell'innovatività terapeutica qualora il medicinale, nella specifica indicazione terapeutica, abbia dimostrato rispetto alle alternative terapeutiche (se presenti), di essere in grado di determinare la guarigione o di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o di rallentare la progressione della malattia o di

<sup>1</sup>[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2971622/Allegato-1\\_alla\\_Det-Pres-966-2025.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2971622/Allegato-1_alla_Det-Pres-966-2025.pdf)

migliorare la qualità della vita dei pazienti relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona, incluse le dimensioni del dolore e della capacità nello svolgimento delle attività abituali o lavorative, nel caso specifico di malattie rare e ultra-rare.”

Poiché le schede di valutazione dell'innovatività costituiscono l'unica fonte pubblicamente accessibile degli atti di AIFA, l'analisi del valore dei trattamenti in termini di impatto sulla qualità di vita può essere condotta unicamente attraverso lo studio di tali documenti.

**Nel 2023 il progetto EXPLORARE 3<sup>2</sup>**, promosso nell'ambito delle attività dell'ISPOR *Chapter Rome*, ha analizzato in modo sistematico le schede di innovatività AIFA relative ai farmaci destinati al trattamento di malattie rare approvati tra il 2018 e il 2024, con l'obiettivo di valutare l'effettiva considerazione dei PROs nel processo valutativo. L'analisi ha evidenziato che, sebbene la maggior parte degli studi clinici su farmaci orfani includa misure di esito riferite dai pazienti, solo il 29% delle schede di innovatività cita esplicitamente i PROMs, e in misura ancora più ridotta essi vengono considerati all'interno della valutazione GRADE. Nonostante questa bassa frequenza di citazione, la presenza dei PROMs nelle schede di innovatività è risultata associata a una maggiore probabilità di riconoscimento dell'innovatività (62% vs 55%), suggerendo che la prospettiva del paziente possa effettivamente contribuire al giudizio di valore terapeutico aggiunto.

Al fine di ottenere una visione complessiva che includa sia le malattie rare sia quelle non rare, il presente progetto ha focalizzato la propria analisi sull'esame approfondito dell'impiego dei PROs in tutte le domande di innovatività disponibili, con l'obiettivo di valutare l'impatto dei risultati relativi alla qualità della vita nel processo valutativo. Si precisa che il progetto ha preso in considerazione le valutazioni di innovatività elaborate secondo i criteri AIFA del 2017. Ad oggi, nessuna delle schede di innovatività rese pubblicamente disponibili sul portale dell'Agenzia riporta valutazioni condotte secondo i nuovi criteri introdotti nel 2025. Nel prossimo futuro sarà quindi di particolare interesse analizzare eventuali cambiamenti nelle strategie valutative adottate da AIFA.

---

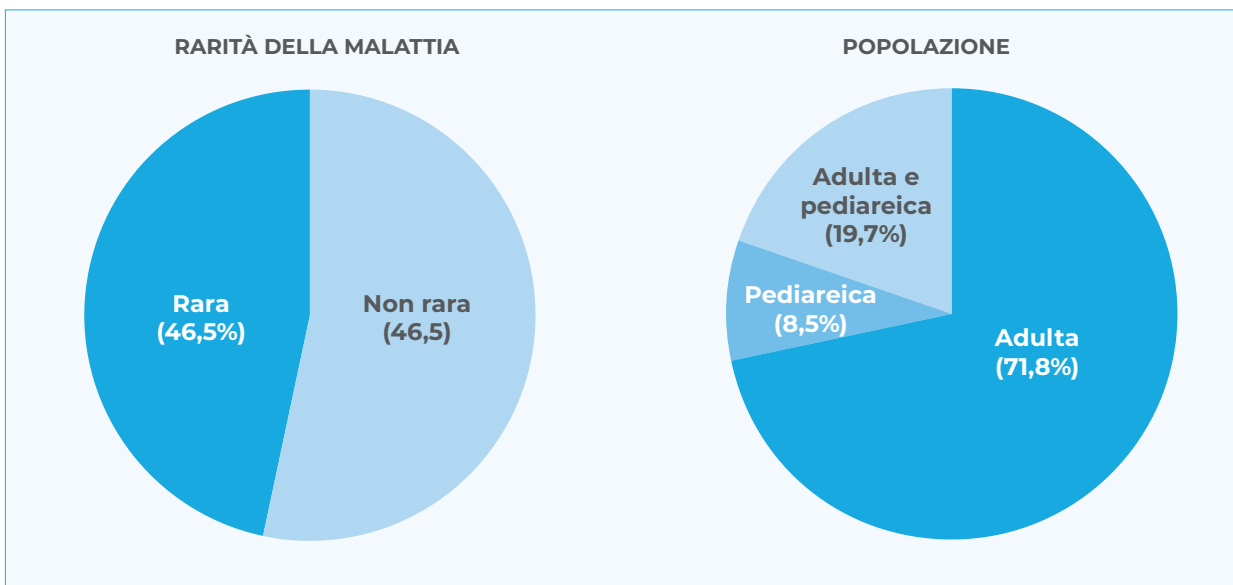
<sup>2</sup><https://www.explorare-rare.it/wp-content/uploads/2025/05/ExploRare-Report-di-progetto.pdf>

## 4.2 • Analisi delle schede di innovatività di AIFA

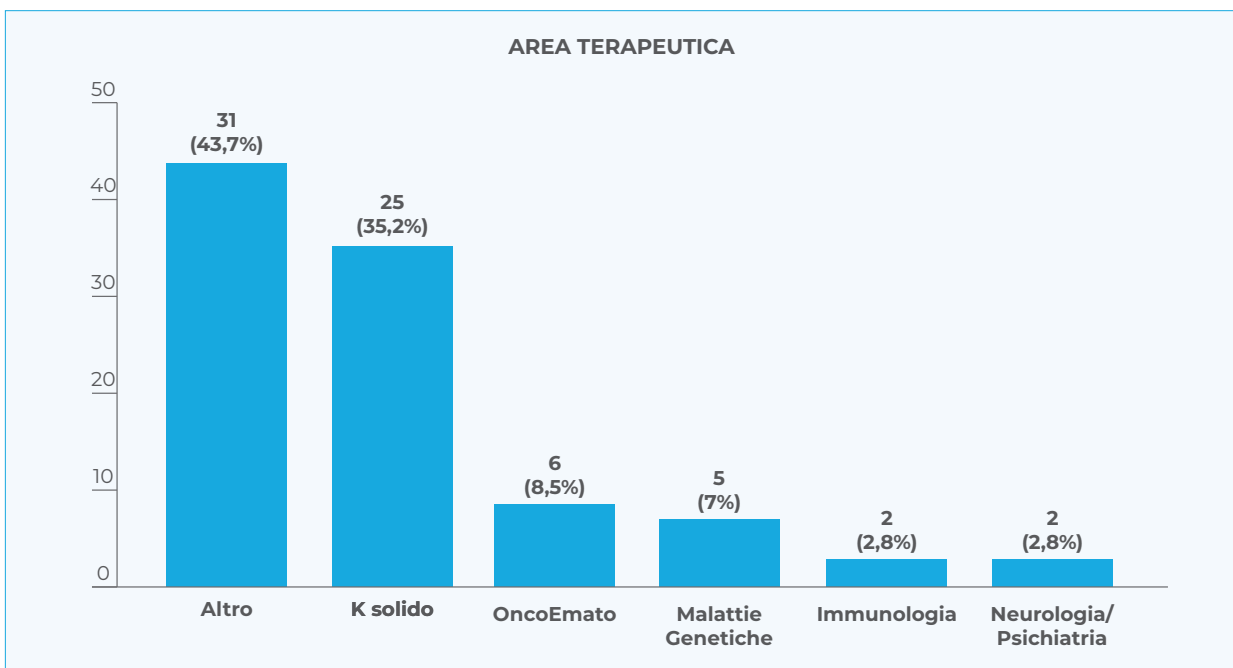
I PROs/PROMs sono stati menzionati in 71 su 255 (28%) schede di innovatività AIFA disponibili sul sito dell’Agenzia dal 2018 al 2024.

### 4.2.1 • Descrittive generali

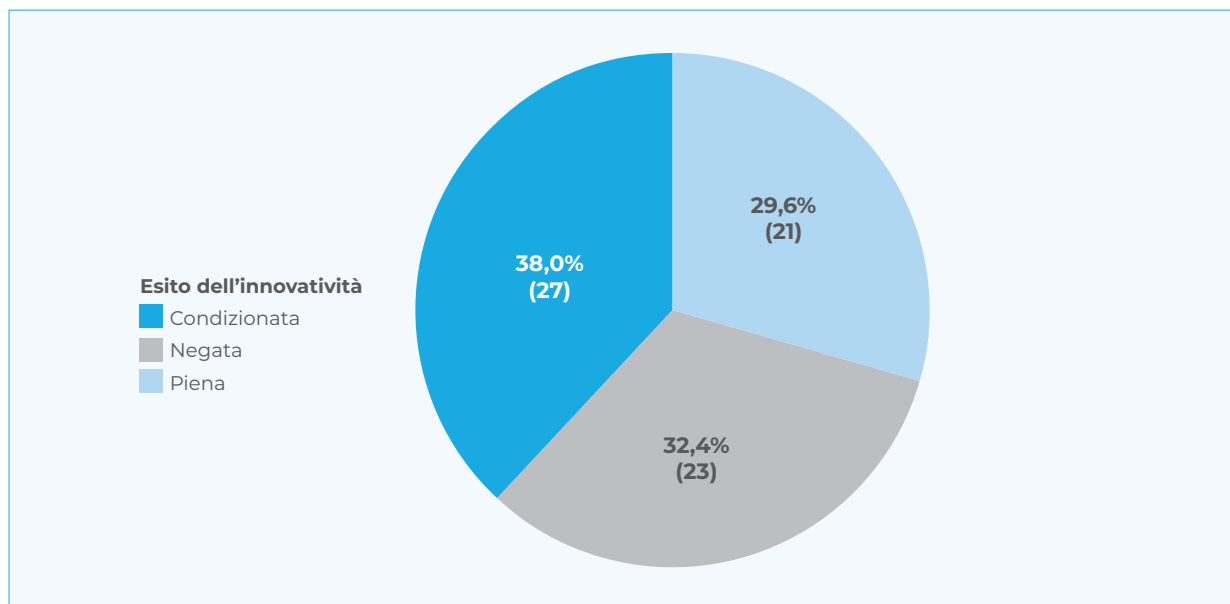
Le presenti analisi considerano il numero di schede di innovatività in cui viene menzionato almeno una volta un PRO (N=71). Tali schede più frequentemente hanno valutato l’innovatività di trattamenti per patologie non rare (54%) e per popolazioni adulte (72%).



Nelle schede incluse nell’analisi, le innovatività riguardavano nel 43% dei trattamenti per l’oncologia (oncologia solida e oncoematologia) mentre fra le patologie non oncologiche emerge un mix di patologie

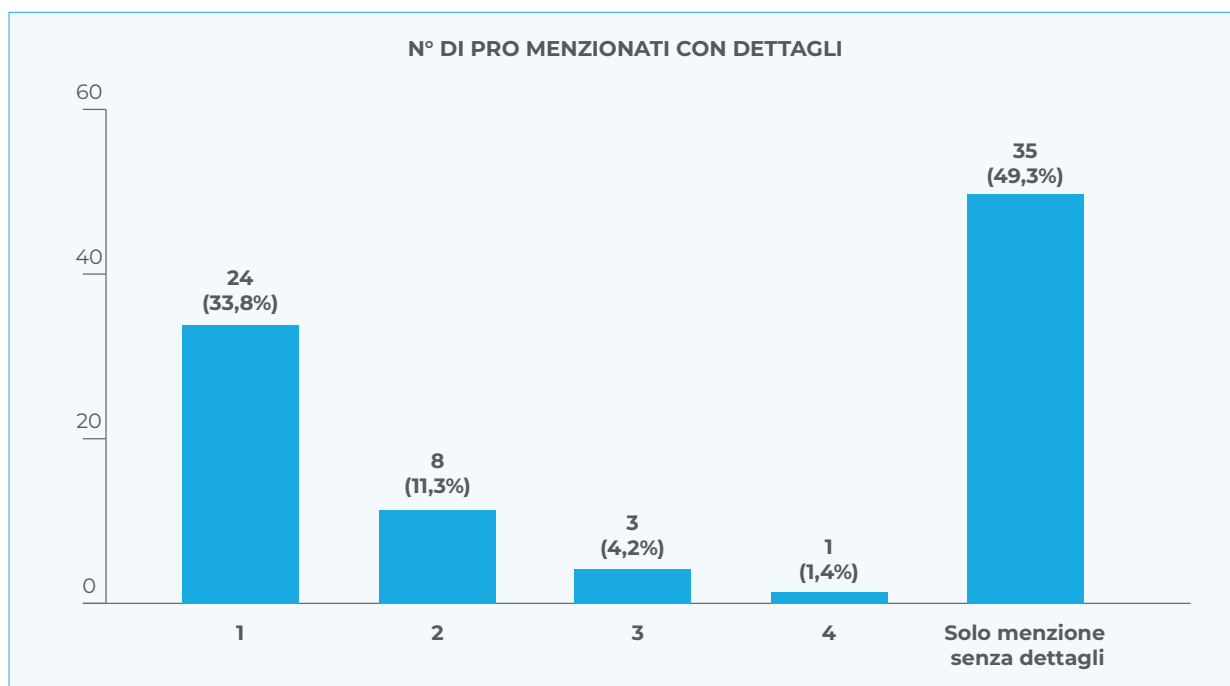


Analizzando l'esito dell'innovatività delle schede incluse nell'analisi, emerge che lo status di farmaco innovativo (pieno o condizionato) è stato più frequente rispetto allo status di non innovativo (68% vs 32%). Tuttavia, si riporta che lo status di innovatività condizionata è la più frequente (38%), seguito dall'innovatività negata (32%).

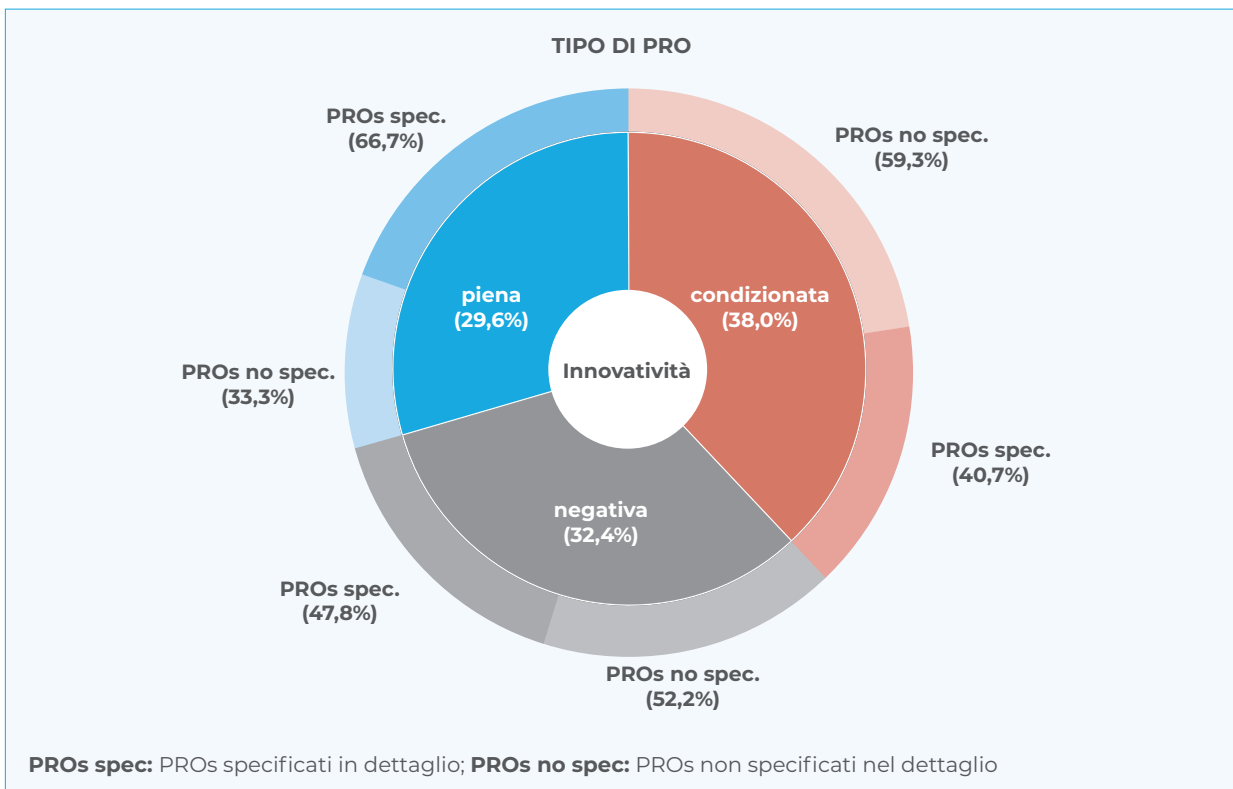


Un totale di 36 schede AIFA (51%) menziona esplicitamente almeno un PRO, dandone i dettagli. Il numero di PROs menzionati esplicitamente in tali schede è pari a 53.

52

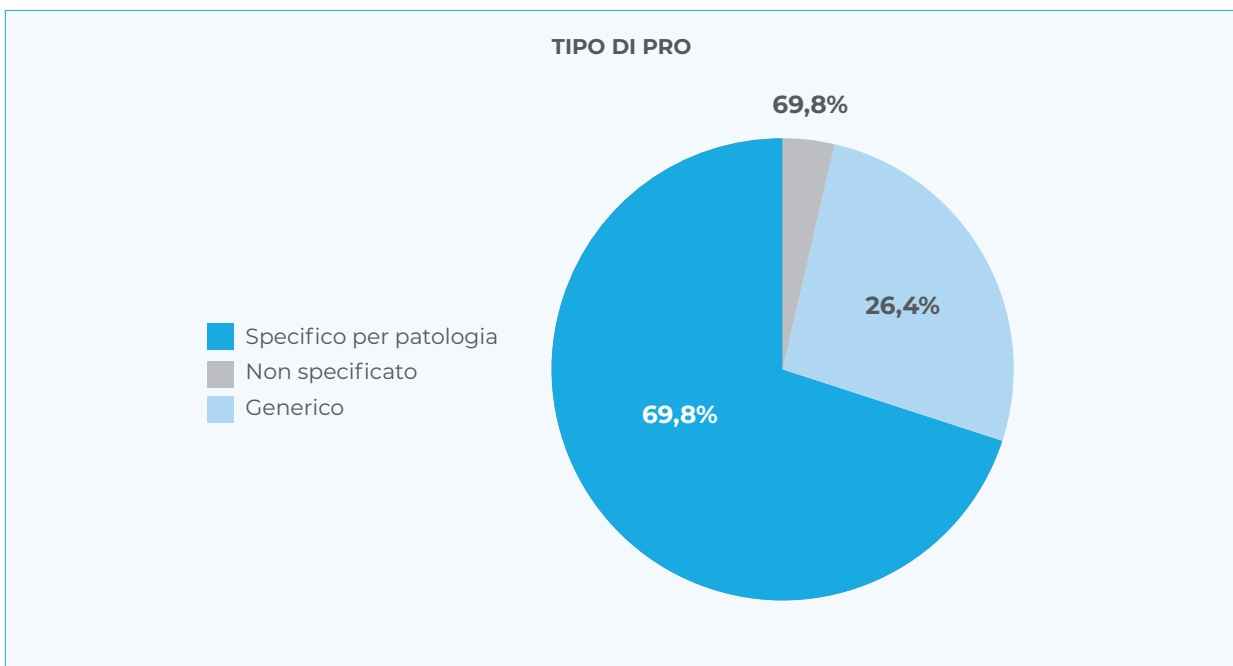


Analizzando lo status di innovatività dei trattamenti nelle 71 schede, emerge che quando l'innovatività è stata piena, AIFA ha più frequentemente esplicitato nella scheda i dettagli dei PROs utilizzati (68%). Al contrario, nelle schede con giudizio di innovatività condizionata e negata, AIFA ha più frequentemente riportato nella scheda un generico rimando ai PROs senza dare dettagli (52% e 59%, rispettivamente).

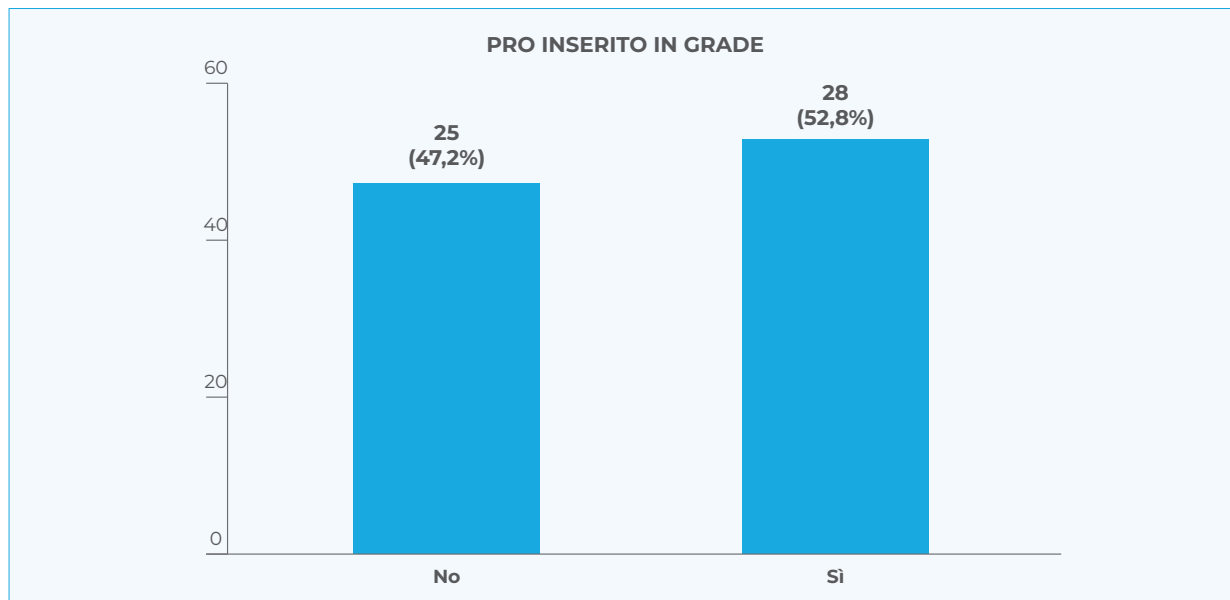


#### 4.2.2 • Focus sui PROs citati esplicitamente nelle schede di innovatività

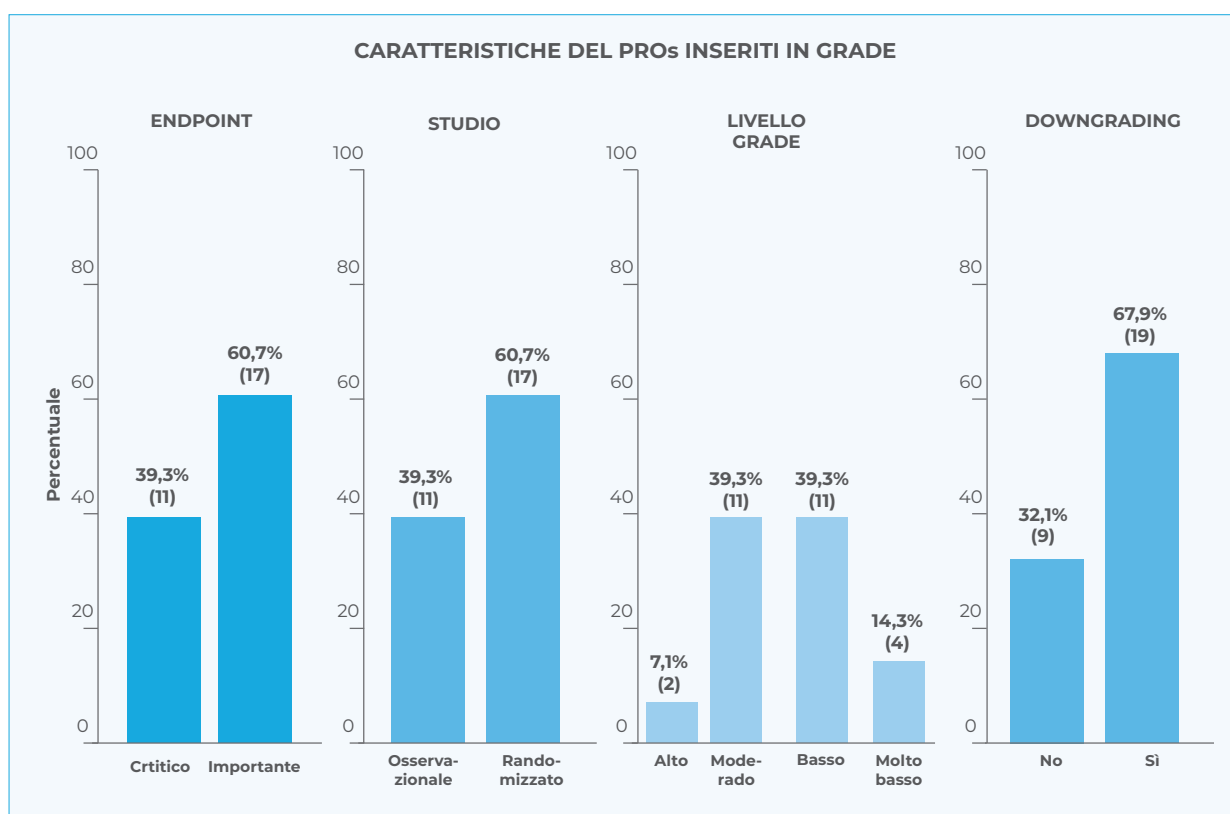
In questo set di analisi si considera il numero totale di PROs specificati nel dettaglio nelle 71 schede. Dall'analisi emerge che 35 schede di innovatività nominavano i PRO senza dare nessun dettaglio, 24 schede specificavano un solo PRO, 8 schede riportavano 2 PRO, 3 schede riportavano 3 PRO e 1 schede riportava 4 PRO. Per questo motivo, nelle analisi seguenti, si considereranno le 36 schede che nominano un totale di 53 PROs. Nel seguente grafico si considerano le caratteristiche dei 53 PROs menzionati nel dettaglio nelle 36 schede di innovatività.



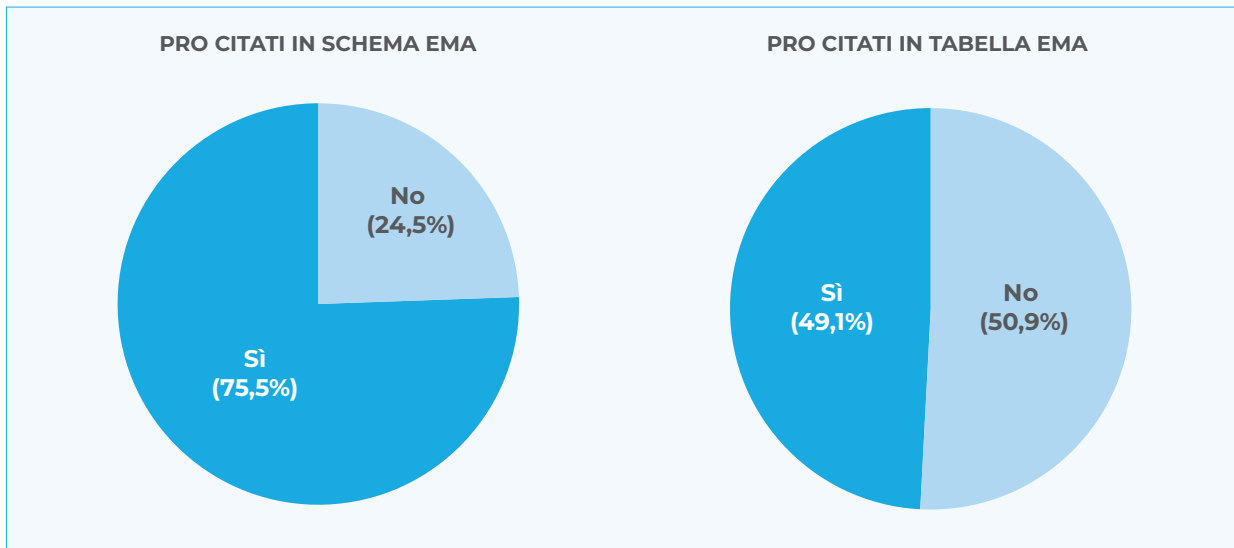
In Appendice si riporta per esteso l'elenco dei 53 PROs menzionati nel dettaglio nelle 36 schede di innovatività. Emerge che poco più della metà (53%) sono stati valutati con il metodo GRADE per la Qualità delle Prove, come riportato nella seguente figura.



Come riportato nella seguente figura, quando i PROs sono stati valutati con il metodo GRADE, nella maggior parte dei casi sono stati considerati endpoint IMPORTANTI (61%), provenivano da studi randomizzati (61%), riportavano una qualità delle prove "Moderata" o "Bassa" (40% e 40%, rispettivamente) ed è stato applicato almeno un downgrading (68%) principalmente per mancanza di cecità.



Partendo dalle schede di innovatività che menzionavano esplicitamente i 53 PROs, si è andati a valutare se EMA citava esplicitamente tali PROs nel testo della scheda tecnica e/o nelle tabelle di esito dei risultati degli studi a supporto dell'efficacia dei nuovi trattamenti. È emerso che nel 76% dei casi i PROs sono stati citati nel testo dell'EPAR e nel 49% i risultati sono stati tabulati nelle tabelle (principalmente quando i PROs erano endpoint primari o *key-secondary*).



In conclusione, dall'analisi delle schede di innovatività pubblicate tra il 2018 e il 2024 emerge che l'inclusione dei PROs nel processo di valutazione AIFA è rilevante, ma ben lontana dall'essere universale. Nonostante la loro crescente importanza regolatoria (FDA, EMA) ed etica (paziente al centro), **i PROs/PROMs sono stati infatti menzionati solo in meno di una scheda di innovatività su tre (pari al 28%).**

**L'analisi tende ad evidenziare la potenzialità dei PROs come elemento strategico e premiale, con una maggioranza di valutazioni di farmaco innovativo (pieno o condizionato) nelle schede che menzionavano i PROs.** Tuttavia, l'uso dei PROs è ancora selettivo, la loro menzione è disomogenea in termini di dettaglio, e i dati PROs sottomessi presentano spesso limiti metodologici che ne riducono il peso formale nella valutazione della Qualità delle Prove. Dati i nuovi criteri di innovatività entrati in vigore da luglio 2025, sarà pertanto di interesse, nel prossimo futuro, analizzare se e come l'Agenzia modificherà le proprie strategie valutative.

### 4.3 • L'utilizzo dei PROs nell'economia sanitaria

Obiettivo di questa analisi è valutare l'effettivo utilizzo dei Patient-Reported Outcomes (PROs) nelle analisi economico-sanitarie a supporto delle indicazioni regolatorie pubblicate e disponibili al pubblico. Per raggiungere questo obiettivo sono state considerate due fonti informative principali.

La prima fonte è rappresentata dai report tecnico-scientifici dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), analizzati per verificare la presenza di PROs all'interno di valutazioni economiche (costo-utilità, costo-efficacia, costo-beneficio), identificando la tipologia di PROMs utilizzata e il loro ruolo nei processi decisionali.

La seconda fonte è costituita dai portali online delle regioni italiane, in particolare dalle sezioni dedicate alla valutazione delle tecnologie sanitarie e ai report delle commissioni regionali del farmaco. L'obiettivo era individuare documenti che integrassero analisi economico-sanitarie con PROs.

Tuttavia, questa seconda fonte ha mostrato una significativa carenza di informazioni, poiché non sono state riscontrate valutazioni pubblicate che includessero elementi economici oltre alla semplice analisi dei costi dei farmaci (con rare eccezioni per dispositivi medici). Per tale motivo, si è deciso di procedere esclusivamente con l'analisi della prima fonte, considerata più completa e metodologicamente solida.

#### 4.3.1 • Utilizzo dei PROs nei report tecnico-scientifici di AIFA

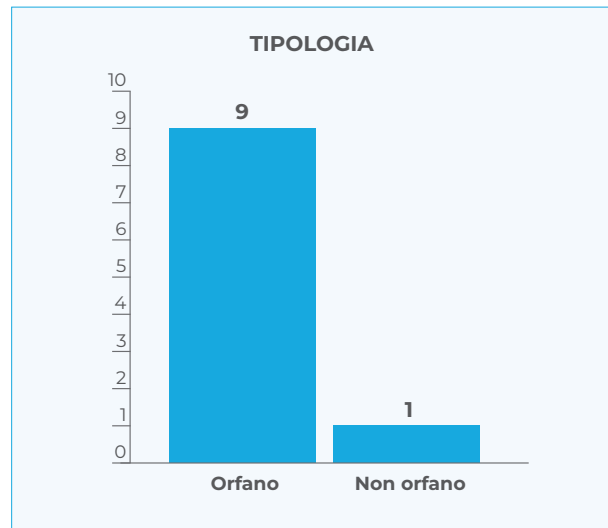
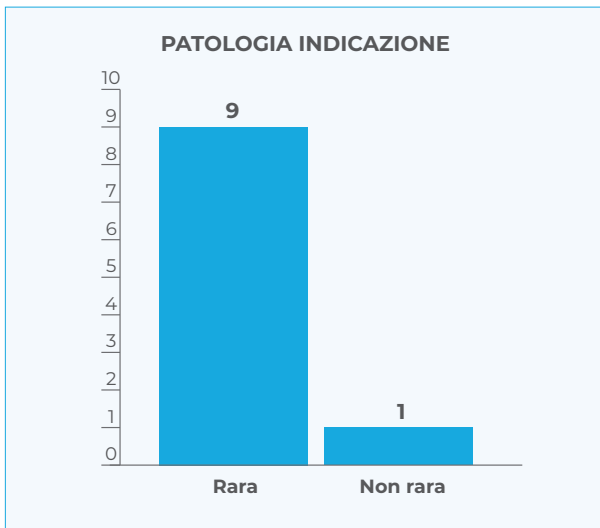
Obiettivo di questi documenti, accessibili al link: <https://www.aifa.gov.it/report-tecnico-scientifici>, è fornire agli operatori sanitari un quadro chiaro e basato su evidenze di qualità riguardo agli aspetti clinici, di sicurezza, economici e regolatori del farmaco. Ogni report include diverse sezioni, tra cui:

Descrizione del medicinale: indicazione terapeutica, posologia, meccanismo d'azione.

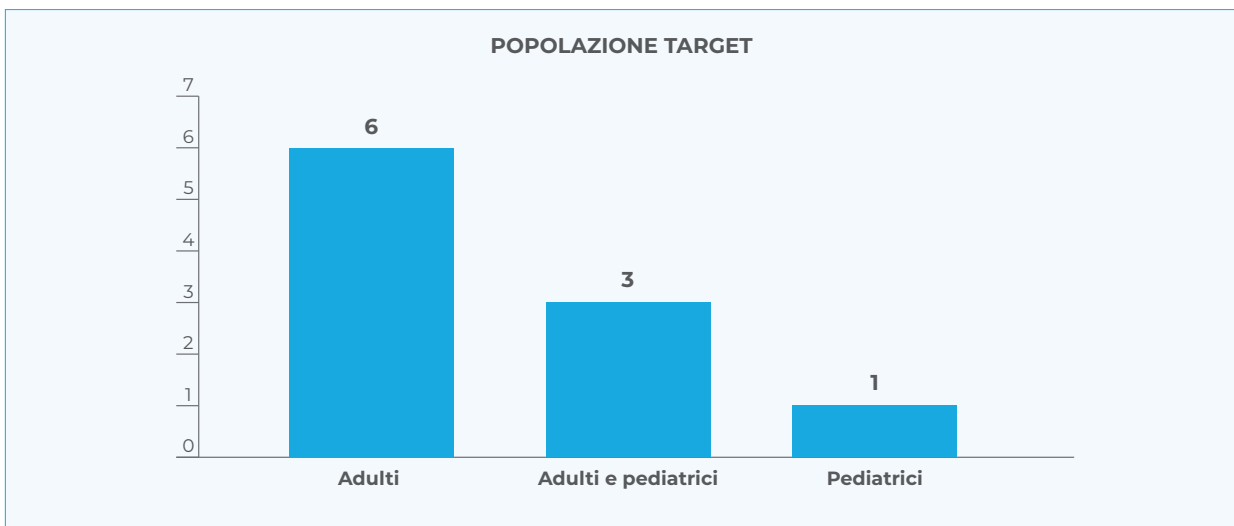
- Inquadramento della malattia e relativo profilo epidemiologico.
- Panoramica terapeutica: trattamenti disponibili e rimborsati a livello nazionale.
- Efficacia clinica: principali evidenze degli studi pubblicati e dati aggiuntivi dagli studi registrativi.
- Sicurezza e tollerabilità del trattamento.
- Valutazione dell'innovatività svolta dall'AIFA.
- Costo del trattamento e analisi economiche condotte e pubblicate nel contesto italiano.
- Iter regolatorio relativo a prezzo e rimborsabilità.
- Eventuali registri di monitoraggio associati al farmaco.

**Questi report costituiscono uno strumento chiave per garantire trasparenza e supportare decisioni informate, integrando dati clinici, economici e regolatori in un unico documento.**

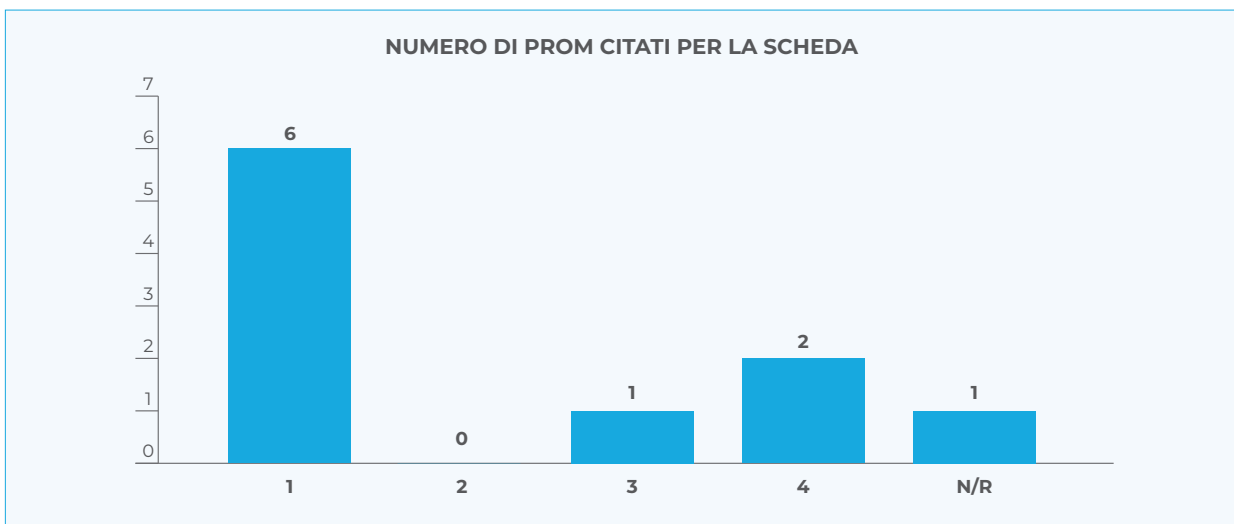
L'analisi ha incluso gli 8 report tecnico-scientifici pubblicati dall'Agenzia Italiana del Farmaco al momento in cui è stata condotta. I report contengono analisi riferite a 10 indicazioni terapeutiche, delle quali 9 si riferiscono a patologie rare e, conseguentemente, a farmaci orfani.



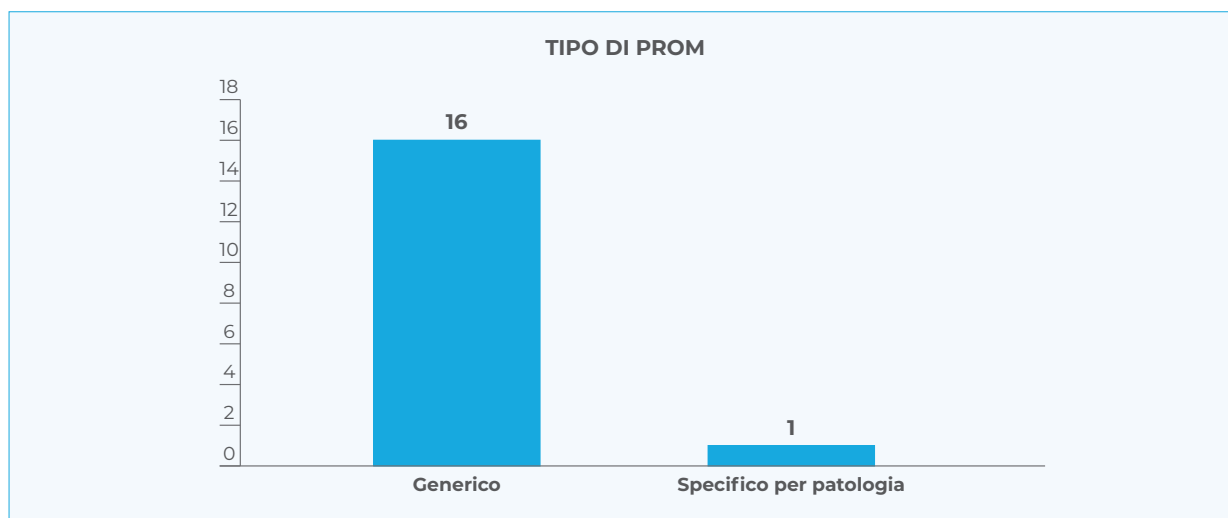
La popolazione target è rappresentata da soli adulti in 6 casi, da soggetti adulti e pediatrici in 3 casi e da soli soggetti pediatrici in 1 caso.



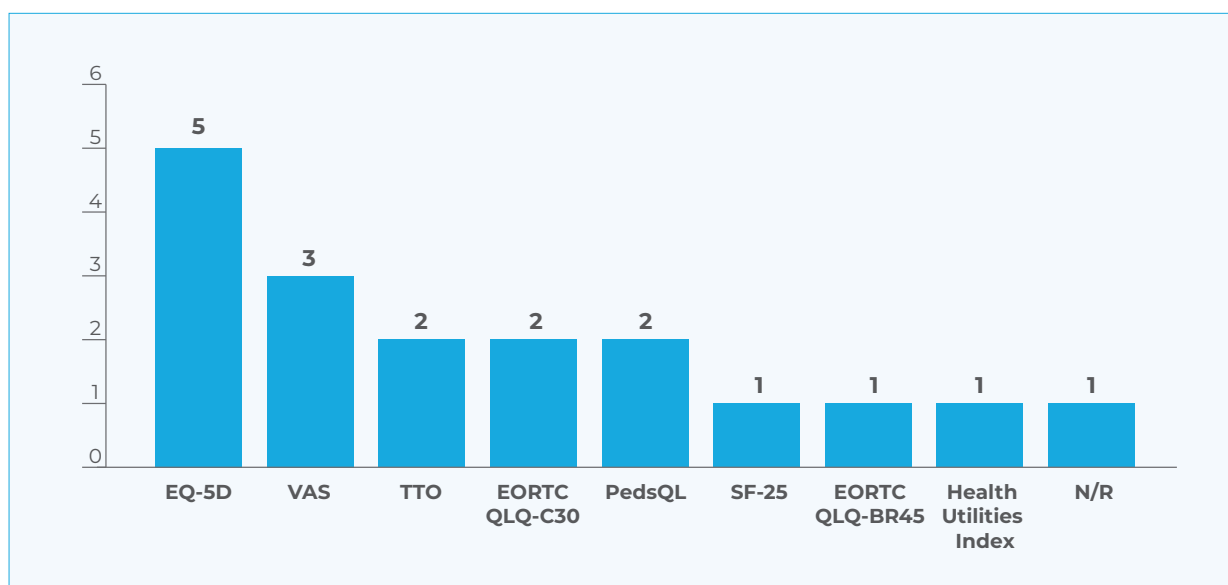
Il numero di PROMs citati per scheda è pari a 1 in 6 casi, a 3 in un caso e a 2 in 4 casi. In un report non è esplicitamente riportata la tipologia di PROM considerata.



I PROMs considerati sono in 16 casi generici, mentre in un caso sono specificatamente relativi alla patologia target dell'indicazione terapeutica.

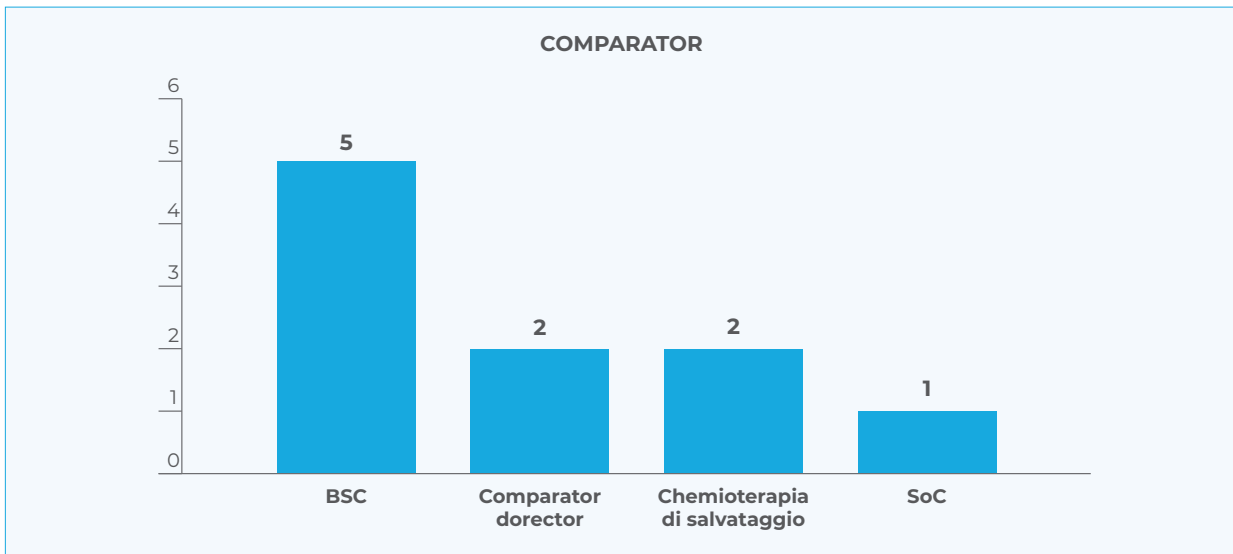


La figura seguente riporta i PROMs considerati nei report analizzati. L'EQ-5D è il PROM prevalentemente utilizzato (in 5 casi), seguito da VAS (in 3 casi), Time-Trade-Off, EORTC QLQ-C30 e SF-36 (in 2 casi); EORTC-QLQ-BR45 e Health Utilities Index Mark 2 (1 caso).



Considerando la tipologia di analisi economico sanitaria condotta, nella totalità dei casi è stata svolta una analisi di costo-utilità, considerando i Quality Adjusted Life Years (QALYs) quale unità di misura dell'outcome.

Il comparator maggiormente utilizzato è la best supportive care (5 casi) seguito da chemioterapia di salvataggio e comparator diretto (2 casi) e dallo standard of care (1 caso).



Tutte le analisi condotte hanno considerato un orizzonte temporale “lifetime”. La tabella seguente riporta il differenziale in termini di QALY tra la tecnologia oggetto di analisi e il comparator, e il relativo rapporto di costo-utilità incrementale.

#	Δ QALY	Incremental Cost Utility Ratio
1	+8,42 QALY	32.544 €/QALY
2	+2,10 QALY	60.680 €/QALY
3	+3,35 QALY	54.699 €/QALY
4	+3,35 QALY	54.699 €/QALY
5	+9,78 QALY	51.690 €/QALY
6	+23,3 QALY	91.465 €/QALY
7	+19,8 QALY	65.905 €/QALY
8	+1,89 QALY	34.524 €/QALY
9	+19,8 QALY	411.994 €/QALY
10	+1,85 QALY	56.941 €/QALY

Il numero di QALY differenziali risulta sempre essere positivo e compreso in un intervallo tra 1,85 €/QALY e 19,8 €/QALY. In tutti i casi l'utilizzo della nuova tecnologia è associato ad un incremento nei costi sanitari diretti rispetto all'utilizzo del comparator, con rapporto di costo-utilità incrementale compreso tra 32.554 €/QALY e 411.994 €/QALY.

**Il ruolo della misurazione dei PROs nella valutazione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco relativamente ai farmaci e alle indicazioni riportate non risulta essere esplicitato nella documentazione disponibile, rendendo non possibile trarre conclusioni in tal senso.**

Anche il ruolo dei PROs nelle valutazioni condotte a livello regionale non risulta essere chiaro ed esplicito. Si evidenzia una eterogeneità nella disponibilità di documenti tra i diversi contesti regionali e una mancanza di documenti riportanti valutazioni economico-sanitarie che includano PROs nelle valutazioni.

**Una maggiore trasparenza in tal senso a livello locale potrebbe favorire una maggiore consapevolezza per tutti i soggetti interessati (fornitori, erogatori e utenti finali).**

## APPENDICE

Elenco dei 53 PROs specificati nelle schede

PRO	Frequenza	Frequenza cumulativa
ADHD-RS-IV	1	1
BFI	1	2
BPI	1	3
CDLQI (Children Dermatology Life Quality Index)	2	5
CHAQ	1	6
CP-4-006	1	7
DLQI (Dermatology Life Quality Index)	1	8
Dominio respiratorio del CFQ-R	3	11
EORTC QLQ-C30	5	16
EQ-5D	2	18
EQ-5D-3L	2	20
EQ-5D-5L	1	21
FACIT-Fatigue	1	22
HAEM-A-QoL	1	23
ItchRO(Obs)	1	24
KCCQ	2	26
KOOS	3	29
MDASI-CLL	1	30
MG-ADL	1	31
MIDAS	1	32
NCCN FACT FBISI-18	1	33
NRS	3	36
PKU-POMS	1	37
POEM (Patient oriented eczema measure)	1	38
PedsQL	3	41
Punteggio fame maggiore	4	45
SF 36	1	46
SGRQ	1	47
Score della fame	1	48
TranQoL	1	49
WI-NRS	1	50
Attenuazione prolungata e autodichiarata di tutti i sintomi per quattro giorni consecutivi	1	51
Grado di affaticamento, dolore e dispnea	1	52
Modified-CTSQ	1	53

## Referenze Bibliografiche

- Cherny, N., Dafni, U., Bogaerts, J., Latino, N., Pentheroudakis, G., Douillard, J.-Y., De Vries, E. (2017). ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Annals of oncology*, 28(10), 2340-2366
- Di Maio, M., Basch, E., Denis, F., Fallowfield, L., Ganz, P., Howell, D., Sundaresan, P. (2022). The role of patient-reported outcome measures in the continuum of cancer clinical care: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of oncology*, 33(9), 878-892
- EMA. (2025). Reflection paper on patient experience data. Retrieved from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-patient-experience-data\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-patient-experience-data_en.pdf)
- Revicki, D. A., Erickson, P. A., Sloan, J. A., Dueck, A., Guess, H., Santanello, N. C., & the Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. (2007). Interpreting and reporting results based on patient-reported outcomes. *Value in Health*, 10(Suppl 2), S116–S124. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00274.x>
- US-FDA. (2009). Patient reported outcome measures: Use in medical product development to support labelling claims. In: US Department of Health & Human Support Food & Drug Administration MD
- US-FDA. (2021). Guidance for industry: core patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *FDA* <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/core-patient-reported-outcomes-cancer-clinical-trials> (accessed 7 February 2025)
- Agenzia Italiana del Farmaco. Report tecnico. Kymriah® (Tisagenlecleucel). Prima pubblicazione: 3 dicembre 2019. Aggiornamento: 20 settembre 2021. Disponibile in: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Kymriah\\_Report\\_Tecnico\\_20.09.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Kymriah_Report_Tecnico_20.09.2021.pdf)
- Agenzia Italiana del Farmaco. Report tecnico. Yescarta™ (axicabtagene ciloleucel). Prima pubblicazione: 12/06/2020. Aggiornamento: 28/07/2021. Disponibile in: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Yescarta\\_Report\\_Tecnico\\_28.07.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Yescarta_Report_Tecnico_28.07.2021.pdf)
- Agenzia Italiana del Farmaco. Report tecnico. Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec). 12 luglio 2021. Disponibile in: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1028586/Zolgensma\\_Report\\_Tecnico\\_12.07.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1028586/Zolgensma_Report_Tecnico_12.07.2021.pdf)
- Agenzia Italiana del Farmaco. Report tecnico. Libmeldy® (atidarsagene autotemcel). 20 Maggio 2022. Disponibile in: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1628560/Libmeldy\\_Report\\_Tecnico\\_20.05.2022.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1628560/Libmeldy_Report_Tecnico_20.05.2022.pdf)
- Agenzia Italiana del Farmaco. Report tecnico. Tecartus® (brexucbtogene autoleucel). 28 dicembre 2022. Disponibile in: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1807239/Tecartus\\_Report\\_Tecnico\\_09.01.2023.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1807239/Tecartus_Report_Tecnico_09.01.2023.pdf)
- Agenzia Italiana del Farmaco. Report tecnico. Enhertu® (trastuzumab deruxtecan). 29 dicembre 2023. Disponibile in: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2205533/Enhertu\\_Report\\_Tecnico\\_29.12.2023.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2205533/Enhertu_Report_Tecnico_29.12.2023.pdf)
- Agenzia Italiana del Farmaco. Report tecnico. Xenpozyme® (Olipudasi alfa). Dicembre 2024. Disponibile in: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2205533/XENPOZYME\\_Report\\_Tecnico\\_09.12.2024.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2205533/XENPOZYME_Report_Tecnico_09.12.2024.pdf)
- Agenzia Italiana del Farmaco. Report tecnico. Qinlock® (ripretinib). Febbraio 2025. Disponibile in: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2711530/Qinlock\\_Report\\_Tecnico\\_06.02.2025.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2711530/Qinlock_Report_Tecnico_06.02.2025.pdf)



# 5

## **PUNTI DI VISTA DEI VARI PORTATORI DI INTERESSE**

## 5 • PUNTI DI VISTA DEI VARI PORTATORI DI INTERESSE

Nell'ambito del progetto sono state condotte **12 interviste qualitative** rivolte a stakeholder selezionati su base campionaria. Gli intervistati includevano:

- figure apicali ai vertici di tre associazioni di pazienti,
- due esperti di riferimento in ambito clinico, riconosciuti come figure autorevoli nel settore;
- due esperti regolatori, un membro della Commissione Scientifica ed Economica del farmaco (CSE) e un ex membro del Comitato Tecnico Scientifico (CTS);
- due esperti di governance farmaceutica a livello regionale;
- uno esperto di farmaceutica a livello locale;
- due esperti accademici in farmacoeconomia ed economia sanitaria.

Parallelamente, è stato somministrato un questionario strutturato a un gruppo di professionisti appartenenti ad aziende farmaceutiche, selezionate tra i soci sostenitori di ISPOR e quelle rappresentate nel gruppo di lavoro del progetto.

Le interviste e i questionari sono stati progettati per rispondere ai seguenti obiettivi:

- **Comprendere** come i PROs vengono oggi percepiti, utilizzati e valorizzati nella realtà italiana;
- **Identificare** esperienze, criticità e potenzialità non ancora espresse;
- **Raccogliere** spunti operativi e raccomandazioni per un utilizzo più ampio e sistematico dei PROs nei processi regolatori e nella pratica clinica.

La traccia utilizzata per le interviste prevedeva una **prima sezione comune** a tutti gli interlocutori, con domande di carattere generale, e una **seconda parte di approfondimento**, specifica per ciascuna categoria di stakeholder. La stessa struttura è stata adottata per i questionari. Tutte le domande utilizzate per le interviste e i questionari sono riportate in Appendice.

Le interviste sono state condotte virtualmente e registrate per garantire la completa tracciabilità dei contenuti. Successivamente, ogni registrazione è stata trascritta e tali trascrizioni sono state poi analizzate attraverso un approccio di analisi tematica, volto a identificare ricorrenze significative ed elementi di rilievo. Questo processo ha permesso di strutturare le informazioni in categorie coerenti, facilitando la sintesi dei risultati.

## 5.1 • Riassunto interviste associazioni pazienti

Sono state condotte tre interviste con rappresentanti apicali di associazioni pazienti coinvolti in ambiti oncologici, malattie rare e croniche. Le interviste hanno evidenziato una forte convergenza sull'importanza dei PROs, ma anche criticità legate alla loro implementazione e valorizzazione.

### Importanza dei PROs e utilizzo nella pratica clinica

Tutti gli intervistati riconoscono i PROs come strumenti fondamentali per dare voce al paziente e migliorare la qualità dell'assistenza. Viene sottolineata la capacità dei PROs di rilevare e rendere misurabili condizioni oggettive e percezioni dei pazienti che spesso non vengono altrimenti valutate, con impatti concreti sulla pratica clinica e sulla valutazione dei farmaci. In particolare, si evidenzia il ruolo dei PROs nel monitoraggio della qualità della vita, degli eventi avversi e della tossicità finanziaria. Infatti, il Dott. Battaglia commenta: *“Ritengo che i PROs aggiungono ai dati clinici tradizionali informazioni rilevanti, soprattutto quando gli indicatori convenzionali non evidenziano effetti che invece sono cruciali per valutare l'importanza e l'utilità di un intervento, oltre che per monitorare la malattia e gli esiti delle tecnologie impiegate.”*

Gli intervistati riportano un utilizzo ancora limitato dei PROs nella pratica clinica, spesso relegato a studi sperimentali. Viene auspicata una maggiore integrazione, anche attraverso strumenti digitali che permettano una raccolta continua e attiva dei dati. A livello regolatorio, si evidenzia la necessità di un documento di indirizzo da parte di AIFA per promuovere l'inserimento sistematico dei PROs nei dossier di valutazione e nei PDTA.

### Criticità e limiti

Le principali criticità riguardano la difficoltà delle associazioni di pazienti a rappresentarsi con un'unica voce sui temi di interesse generale e a intervenire in modo strutturato a livello istituzionale, soprattutto quando è necessario agire collettivamente con forza su temi di interesse generale, non limitandosi a istanze specifiche. Si evidenzia inoltre la mancanza di strumenti validati per molte patologie rare e la percezione dei PROs come carico burocratico da parte dei clinici. È ritenuta prioritaria l'uniformità degli strumenti di misurazione e il superamento delle barriere culturali che ostacolano il coinvolgimento strutturato dei pazienti.

### Raccomandazioni

Viene raccomandato il coinvolgimento attivo delle associazioni pazienti fin dalle fasi di disegno degli studi clinici, la digitalizzazione della raccolta dati, e la creazione di strumenti generici e specifici per patologia. La Dott.ssa Scopinaro, infatti riporta: *“Coinvolgere le associazioni dei pazienti il più possibile in modo da capire quali sono le modalità migliori sia per strutturare i PROs, ma anche per la loro diffusione nel mondo dei pazienti: è fondamentale tenere ingaggiati sia le Associazioni che le persone con patologia”.*

Si propone inoltre l'introduzione di incentivi per l'utilizzo dei PROs nella pratica clinica e nei processi di HTA, e una maggiore comunicazione dei risultati ai pazienti.

### Strumenti di misurazione citati

Tra gli strumenti citati: PRO-CTCAE per la rilevazione degli eventi avversi e EQ-5D e SF-36 come misure generiche. Si evidenzia la necessità di validare strumenti specifici per le malattie rare e di creare archivi accessibili per facilitare l'utilizzo dei PROs.

Viene fatta menzione particolare allo strumento **PROFIT** (Patient Reported Outcome for Fighting Financial Toxicity), sviluppato in Italia, per la misurazione della tossicità finanziaria. La tossicità finanziaria indica l'impatto economico negativo che una diagnosi e il trattamento oncologico possono avere sui pazienti e sulle loro famiglie. Questo include costi diretti (farmaci, trasporti, visite private) e costi indiretti (perdita di reddito, riduzione della capacità lavorativa), che possono compromettere la qualità di vita e persino la sopravvivenza. La Dott.ssa Iannelli, commenta: *“Questo strumento veramente misura qualità della vita e l'impatto che i trattamenti hanno sulla produttività, sui costi aggiuntivi e su tutto quello che poi è una ricaduta di carattere socio-economico sulla vita del paziente”*

**Le associazioni riconoscono nei PROs uno strumento essenziale per dare voce ai pazienti e migliorare la qualità dell'assistenza, emerge la necessità di trovare strumenti digitali condivisi, e favorire una restituzione chiara dei risultati ai pazienti stessi.**

## 5.2 • Riassunto interviste clinici

Sono stati intervistati due clinici di diversa specializzazione – un ematologo e un oncologo. Le interviste hanno evidenziato una convergenza di opinioni soprattutto sull'importanza e necessità di aumentare l'utilizzo dei PRO nella pratica clinica e nei trials clinici.

### Importanza dei PROs nella pratica clinica

Entrambi gli intervistati riconoscono il valore dei PRO nella pratica clinica, sottolineando come questi strumenti possano migliorare la comunicazione tra medico e paziente e fornire informazioni utili per personalizzare le decisioni terapeutiche. I PRO consentono di cogliere aspetti che sfuggono agli indicatori clinici tradizionali, come sintomi, tossicità e impatto sulla qualità di vita, favorendo un approccio più centrato sul paziente. L'ematologo sottolinea l'utilità dei PROs nel monitoraggio del dolore e dell'aderenza terapeutica, soprattutto in pazienti con emofilia, dove la modalità di somministrazione del farmaco incide fortemente sulla qualità di vita. L'oncologo sottolinea come anche le Linee guida ESMO (European Society for Medical Oncology), linee guida che forniscono raccomandazioni cliniche basate su evidenze per la gestione dei pazienti oncologici, hanno rafforzato questa prospettiva raccomandando l'uso sistematico dei PRO.

L'implementazione dei PRO, tuttavia, non è priva di ostacoli: richiede tempo, risorse dedicate e una riorganizzazione dei processi, soprattutto quando si utilizzano strumenti digitali che prevedono il monitoraggio remoto. È stato evidenziato che, se correttamente integrati, i PRO possono ridurre accessi non programmati e migliorare la gestione dei sintomi, ma nella realtà italiana il loro impiego rimane limitato e frammentato. Per superare queste criticità, gli intervistati suggeriscono di avviare progetti pilota, semplificare i questionari e promuovere la formazione del personale, affinché i PRO diventino parte integrante della routine clinica e non un onere aggiuntivo.

### Utilizzo nei trial clinici

I PROs sono ormai frequentemente inclusi negli studi clinici, ma il loro utilizzo presenta ancora diverse criticità. Sebbene riconosciuti come strumenti utili per cogliere la prospettiva del paziente, non sempre vengono valorizzati opportunamente. Spesso i dati raccolti non compaiono nella pubblicazione principale dello studio, con ritardi significativi che ne riducono l'impatto, come indicato dal Dott. Di Maio: *“Negli studi clinici, la qualità di vita è spesso relegata a pubblicazioni secondarie, anche anni dopo la pubblicazione principale. Se riteniamo che siano cruciali, dovrebbero essere inseriti nella pubblicazione principale dello studio”*.

Inoltre, la ricerca accademica tende a essere meno attenta all'inclusione sistematica dei PROs rispetto agli studi sponsorizzati dall'industria, nonostante dovrebbe essere maggiormente orientata alla centralità del paziente. Questa situazione evidenzia la necessità di un approccio più strutturato e tempestivo per garantire che le informazioni derivanti dai PROs contribuiscano realmente alla valutazione clinica e regolatoria.

### Criticità e limiti

Entrambi i clinici concordano sulla necessità di interpretare i PROs alla luce della conoscenza clinica e psicologica del paziente. Le risposte ai questionari, infatti, possono essere influenzate dal vissuto soggettivo, rendendo necessaria una “tara” interpretativa.

Inoltre, viene sottolineata le difficoltà organizzative legate alla loro implementazione nella pratica quotidiana, soprattutto in assenza di risorse dedicate. Infatti, il Dott. De Cristofaro commenta: *“Siamo anche in qualche modo limitati dalle carenze di tempo che noi abbiamo nel gestire il*

*singolo paziente, dal sovraffollamento degli ambulatori e quant'altro, per cui anche questa è una parte che andrebbe attenzionata”.*

## Ruolo nei processi regolatori

I PROs non risultano ancora pienamente integrati nei processi regolatori italiani, nonostante il loro potenziale nel migliorare la valutazione del valore terapeutico. È considerata fondamentale l'elaborazione di un documento di indirizzo da parte di AIFA che definisca criteri chiari e requisiti per l'utilizzo dei PROs, analogamente a quanto già avviene per gli strumenti farmaco-economici. Un riconoscimento esplicito e strutturato da parte dell'autorità regolatoria potrebbe incentivare le aziende a raccogliere e pubblicare tempestivamente i dati, favorendo una maggiore trasparenza e una valutazione più completa delle terapie. Questo approccio contribuirebbe non solo a rafforzare il ruolo dei PROs nei dossier di prezzo e rimborso, ma anche a promuovere una cultura orientata alla centralità del paziente nei processi decisionali

## Raccomandazioni

Per favorire un impiego più sistematico dei PRO, sia nella pratica clinica sia nei processi regolatori, è necessario agire su più livelli.

- **Formazione:** Rafforzare la preparazione di medici e operatori sanitari, fornendo strumenti semplici e validati e promuovendo competenze per la lettura e interpretazione dei dati.
- **Semplificazione della raccolta dei PROs:** Privilegiare questionari brevi, chiari e integrabili nelle cartelle cliniche elettroniche, anche tramite soluzioni digitali per il monitoraggio remoto e tempestivo dei sintomi.
- **Supporto organizzativo:** Coinvolgere le direzioni ospedaliere per garantire risorse dedicate e infrastrutture tecnologiche, evitando di gravare esclusivamente sul personale clinico.
- **Indicazioni regolatorie:** Predisporre un documento di indirizzo da parte di AIFA con criteri chiari per l'inclusione e la valutazione dei PRO nei dossier di HTA e nei processi di rimborsabilità, analogamente agli strumenti farmaco-economici.
- **Collaborazione con i pazienti:** Favorire il coinvolgimento delle associazioni per assicurare che le misurazioni riflettano la prospettiva del paziente e incentivare la pubblicazione tempestiva dei dati raccolti negli studi clinici, evitando ritardi che ne riducono l'impatto decisionale.

## Strumenti di misurazione

Gli intervistati hanno citato diversi strumenti utilizzati per la rilevazione dei PRO. Nella pratica clinica, vengono impiegati questionari semplici e facilmente somministrabili, sia in formato cartaceo sia digitale, per monitorare sintomi e tossicità. Tra gli strumenti più diffusi negli studi clinici, è stato menzionato l'**EORTC QLQ-C30**, considerato uno standard per la valutazione della qualità di vita nei pazienti oncologici, spesso abbinato a moduli specifici per patologia. È stato inoltre richiamato il **PRO-CTCAE**, utile per raccogliere in modo strutturato le tossicità riportate dai pazienti. Un esempio innovativo è il questionario **PROFFIT**, sviluppato in Italia per misurare la “tossicità finanziaria”, ossia l'impatto economico delle terapie sul paziente e sulla sua famiglia. Gli esperti sottolineano l'importanza di strumenti validati, brevi e integrabili nei sistemi informatici ospedalieri, per favorire la compliance e ridurre il carico operativo

**Il valore dei PROs è riconosciuto dai clinici come supporto alla cura, ma permangono difficoltà concrete di implementazione e utilizzo nella pratica quotidiana. Formazione, risorse dedicate e integrazione digitale emergono come condizioni indispensabili per consentirne un utilizzo sistematico.**

### 5.3 • Riassunto interviste esperti accademici e di economia sanitaria

Sono stati raccolti i contributi di due esperti con background accademico e di economia sanitaria, che hanno offerto una visione articolata sul ruolo dei PROs nella valutazione dei farmaci, nella pratica clinica e da un punto di vista farmaco-economico.

#### Importanza dei PROs nella pratica clinica

Tutti gli intervistati riconoscono il valore teorico dei PROs come strumenti essenziali per integrare la valutazione clinica tradizionale con informazioni soggettive riferite direttamente dal paziente, come dolore, impatto psicologico, limitazioni funzionali e qualità della vita. Le aree terapeutiche in cui i PROs trovano maggiore applicazione sono neurologia, dermatologia e oncologia, dove la percezione soggettiva dei sintomi e il vissuto personale hanno un impatto significativo sul benessere del paziente, influenzando sia l'aderenza ai trattamenti sia la persistenza terapeutica nel medio-lungo termine. In dermatologia, ad esempio, sintomi come prurito, dolore e disagio estetico possono influenzare profondamente la qualità della vita del paziente, inoltre il benessere incide direttamente sulla motivazione a seguire le terapie.

In aggiunta, il monitoraggio dei PROs, oltre a favorire l'ingaggio attivo del paziente nel proprio percorso di cura, contribuisce anche a migliorare la *health literacy*, aumentando la consapevolezza del paziente sul proprio stato di salute e facilitando una comunicazione più efficace con il clinico. La compilazione di questionari validati, formulati con linguaggio preciso e accessibile, contribuisce a sviluppare una maggiore consapevolezza del proprio stato di salute. Questo processo favorisce una comunicazione più efficace con il clinico e una partecipazione più attiva del paziente nel percorso terapeutico. Questo concetto viene sottolineato proprio dalla Prof.ssa Ciani durante l'intervista: *“Io credo che i PROs abbiano anche proprio un valore di aumentare quella che si chiama Health Literacy dei cittadini, dei pazienti. Perché quando un paziente si trova davanti un questionario che è formulato con un certo linguaggio, comprensibile ma accurato, si trova ad appropiare tutto un bagaglio di terminologia e lessico che lo rende più in grado di esprimere anche quello che sta provando”*.

#### Utilizzo nei trial clinici

Gli esperti sottolineano la necessità di raccogliere i PROs fin dalle fasi iniziali degli studi clinici, sia sperimentali che real-world, per garantire una valutazione più completa e tempestiva. Nella pratica italiana, il loro impiego è ancora marginale e spesso limitato a contesti di ricerca o a iniziative isolate. I PROs vengono talvolta inclusi come endpoint secondari o esplorativi che sono generalmente meno robusti e frequentemente privi di significatività statistica, soprattutto negli studi a braccio singolo. Questo limite metodologico indebolisce il valore dei PROs sia in termini di affidabilità scientifica che di impatto nei processi decisionali, riducendo la loro capacità di influenzare concretamente la valutazione regolatoria e farmaco-economica del trattamento.

#### Criticità e limiti

Nonostante il crescente interesse verso i PROs, il loro utilizzo sistematico presenta ancora numerose criticità. In primo luogo, la **scarsa standardizzazione metodologica** e la **mancanza di strumenti validati**, soprattutto per patologie rare o poco studiate, rendono complessa la raccolta e l'interpretazione dei dati. Questo si traduce in difficoltà di **riproducibilità dei risultati** e nella limitata trasferibilità delle evidenze tra contesti diversi.

Inoltre, i PRO sono spesso considerati **endpoint secondari o esplorativi**, con conseguente ridotta significatività statistica e impatto marginale nei processi decisionali regolatori e di negoziazione.

Un altro limite riguarda il **carico operativo sui clinici**, che aumenta se non supportati da personale sanitario adeguatamente formato, ostacolando l'integrazione dei PRO nella pratica clinica.

Dal lato dei pazienti, la **compilazione volontaria dei questionari** genera un'elevata incidenza di dati mancanti, compromettendo la robustezza delle analisi. A ciò si aggiunge la **variabilità nel tempo delle condizioni di salute**, che richiede rilevazioni longitudinali e sistemi di raccolta più strutturati.

Infine, l'assenza di **linee guida chiare e condivise** da parte delle autorità regolatorie contribuisce a un'applicazione frammentata e poco omogenea, limitando il potenziale dei PRO nel migliorare la valutazione dei farmaci e la centralità del paziente nei processi decisionali.

## Ruolo dei PROs in farmacoeconomia e nei processi regolatori

I PROs sono considerati una componente strutturale del valore terapeutico di un farmaco e dovrebbero essere inclusi nei processi decisionali di accesso e rimborso. In particolare, risultano fondamentali per la conversione in utilità e la stima dei QALYs nelle analisi costo-efficacia, oltre che per valutare il burden della patologia.

Sebbene AIFA abbia riconosciuto formalmente i PROs nei processi di valutazione dell'innovatività, negoziazione del prezzo e rimborso, la loro integrazione sistematica nei dossier regolatori rimane ancora limitata: non esiste una sezione dedicata nei dossier di prezzo e rimborso, né linee guida nazionali specifiche che ne regolino l'utilizzo. A livello europeo, si rileva una maggiore attenzione, con esempi consolidati come il NICE nel Regno Unito. Infatti, il Prof. Jommi durante l'intervista ripota: *“L'AIFA ha, nei nuovi criteri di valutazione dei farmaci ai fini dell'acquisizione dell'innovatività, fornito alcune specifiche rispetto alla valutazione della qualità della vita (uso di scale che hanno ottenuto una validazione nella popolazione italiana e metodologia di rilevazione ed analisi rigorosa) e dell'uso dei PRO (considerazione degli stessi solo nei casi in cui siano in grado di dimostrare un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti). Sarebbe utile che tali elementi venissero ulteriormente approfonditi e trasferiti alla valutazione comparativa ai fini della negoziazione del prezzo e rimborso: avere un documento di indirizzo da parte di AIFA sul ruolo dei PRO nella valutazione del valore terapeutico aggiunto e che declini il tema della robustezza delle evidenze richieste può essere di supporto ad un loro uso più sistematico nel processo di valutazione e negoziazione delle condizioni di accesso dei farmaci”.*

## Raccomandazioni

Le proposte operative e raccomandazioni principali emerse dalle interviste includono:

- Inserimento sistematico dei PROs nei trial clinici, per garantirne la raccolta fin dalle fasi iniziali e ottenere dati più solidi e tempestivi.
- Promozione della raccolta digitale dei PROs tramite strumenti elettronici e integrazione dei PROs nelle cartelle cliniche elettroniche, al fine di costituire database longitudinali e favorire la continuità della valutazione nel tempo
- Restituzione dei dati sia al paziente sia ai decisori, per favorire trasparenza e coinvolgimento.
- Investimento nella formazione tecnica di clinici, operatori e associazioni di pazienti, affinché chi si occupa della raccolta dei dati sia pienamente consapevole dello strumento utilizzato, sappia

interpretare correttamente le risposte e possa fornire un supporto adeguato.

- Bilanciamento tra PROs generici e specifici di patologia, raccogliendo entrambi per supportare sia la valutazione comparativa che le analisi economiche.
- Sviluppo di studi di implementazione e analisi sul valore economico dei PROs, esplorando anche il legame tra PROs e pricing.
- Inserimento di una sezione dedicata ai PROs nei dossier AIFA e produzione di report che rendano trasparente il loro utilizzo nelle valutazioni regolatorie

### Strumenti di misurazione

Viene sottolineata l'importanza di utilizzare strumenti validati, sia generici che specifici di patologia, e di calibrare il timing delle rilevazioni per evitare distorsioni. Si suggerisce anche di coinvolgere i caregivers nella raccolta dei dati, soprattutto in ambiti come la pediatria e le malattie croniche.

**I PROs sono considerati una componente strutturale del valore terapeutico e uno strumento utile per la valutazione costo-efficacia, ma si evidenzia l'opportunità di rafforzare la standardizzazione metodologica e incrementare l'integrazione nei processi regolatori.**

## 5.4 • Riassunto interviste regolatori

Sono stati raccolti i contributi di due esperti regolatori che evidenzia l'esigenza di linee guida nazionali che definiscano meglio l'uso dei PROs, i criteri di qualità e modalità di interpretazione, oltre ad un maggiore coinvolgimento dei pazienti già nelle fasi di sviluppo dei trial.

### Importanza dei PROs nella pratica clinica

Gli esperti regolatori riconoscono nei PROs strumenti utili per integrare la valutazione clinica tradizionale con la prospettiva del paziente, misurando aspetti come la qualità della vita, l'impatto funzionale e l'esperienza del trattamento. Pur ribadendo la necessità di una solida validazione metodologica, sottolineano l'importanza di un uso più sistematico nella pratica clinica e nei percorsi di cura.

L'obiettivo è trasformare i PROs in indicatori capaci di rappresentare il valore reale delle terapie, promuovendo il coinvolgimento dei pazienti fin dalle fasi di sviluppo degli strumenti e degli studi clinici, per garantire che le misure adottate riflettano ciò che conta davvero nella vita quotidiana. Aspetto sottolineato chiaramente dalla Prof.ssa Gitto durante l'intervista: *"i PROs risultano di una rilevanza decisionale ogni qualvolta esiste la necessità di equilibrare, di realizzare l'equilibrio tra degli esiti di una terapia, che possono essere positivi, e dei possibili effetti avversi che incidono sulla qualità di vita del paziente. Quindi, che possa attribuirsi dignità scientifica anche a queste misure di intervento è un elemento fondamentale oltre che innovativo"*.

### Utilizzo nei trial clinici

Le principali criticità operative individuate riguardano aspetti strutturali e organizzativi che limitano l'efficace utilizzo dei PRO. In particolare, si evidenzia l'assenza di database nazionali e di raccolte longitudinali che consentano di monitorare la qualità di vita nel tempo, unitamente alla scarsa frequenza e continuità delle rilevazioni.

Persistono inoltre complessità nella gestione dei dati personali e nel rispetto delle normative sulla privacy, che rendono più oneroso il processo di raccolta e condivisione delle informazioni.

A ciò si aggiunge una limitata formazione degli operatori incaricati di elaborare e interpretare i questionari, con il rischio di ridurre la qualità delle evidenze prodotte.

Infine, manca un sistema strutturato di feedback verso i decisori, elemento indispensabile per trasformare i dati raccolti in indicazioni utili a supportare le politiche sanitarie e l'ottimizzazione dei percorsi clinici.

### Criticità e limiti

Le principali criticità operative individuate riguardano aspetti strutturali e organizzativi che limitano l'efficace utilizzo dei PRO. In particolare, si evidenzia l'assenza di database nazionali e di raccolte longitudinali che consentano di monitorare la qualità di vita nel tempo, unitamente alla scarsa frequenza e continuità delle rilevazioni.

Persistono inoltre complessità nella gestione dei dati personali e nel rispetto delle normative sulla privacy, che rendono più oneroso il processo di raccolta e condivisione delle informazioni.

A ciò si aggiunge una limitata formazione degli operatori incaricati di elaborare e interpretare i questionari, con il rischio di ridurre la qualità delle evidenze prodotte.

Infine, manca un sistema strutturato di feedback verso i decisori, elemento indispensabile per trasformare i dati raccolti in indicazioni utili a supportare le politiche sanitarie e l'ottimizzazione dei percorsi clinici.

## Ruolo dei PROs nei processi regolatori

Rispetto allo stato dell'arte italiano, gli esperti ricordano che AIFA ha riconosciuto formalmente il valore dei PROs, ma tale riconoscimento non si è ancora tradotto in una applicazione operativa. La recente riorganizzazione dell'Agenzia rappresenta un'occasione per colmare questa lacuna; in questa prospettiva potrebbe elaborarsi un *position paper* nazionale sui PROMs, che definisca:

- i **requisiti tecnici e metodologici** per l'accettazione regolatoria degli strumenti;
- i **criteri di qualità delle prove**, analoghi a quelli già utilizzati per l'attribuzione dell'innovatività;
- delle **linee guida** su come integrare correttamente i PROs/PROMs nei Dossier di Prezzo e Rimborso.

Tale documento potrebbe favorire un approccio più sistematico, migliorando la **comparabilità tra farmaci e patologie** e riducendo l'eterogeneità delle misurazioni oggi disponibili.

Tale documento potrebbe favorire un approccio più sistematico, migliorando la **comparabilità tra farmaci e patologie** e riducendo l'eterogeneità delle misurazioni oggi disponibili.

Un altro elemento centrale riguarda il **coinvolgimento del paziente nelle fasi precoci di sviluppo dei trial**, non solo come fonte di dati ma come interlocutore attivo nella progettazione degli strumenti e nella definizione degli *endpoint*. Il contributo del paziente, infatti, può garantire che le dimensioni esplorate riflettano aspetti di reale impatto sulla vita quotidiana. Come evidenziato dal Prof. Genazzani, uno degli esperti intervistati, *“si dovrebbe individuare un modello condiviso tra le aziende Pharma che introducono i PROs e PROMs nei trial clinici, affinché certifichino di aver sviluppato il disegno dello studio consultando i pazienti, in modo da raccogliere le loro effettive esigenze. Coinvolgere i pazienti significa inserirli nel processo decisionale e della progettazione dello studio, chiedendo loro quali outcome impattano maggiormente sulla malattia.”*

Viene proposto di ampliare la prospettiva dei PROs includendo, in alcune aree terapeutiche, anche la **voce dei caregiver**, particolarmente rilevante in ambiti come oncologia, pediatria e neurologia.

## Raccomandazioni

Tra le **raccomandazioni prioritarie** emergono:

- l'integrazione dei PROs/PROMs nelle **cartelle cliniche elettroniche**;
- la promozione di **percorsi formativi multidisciplinari** per valutatori, clinici e regolatori;
- lo sviluppo di **standard comuni di misurazione e valutazione nel tempo**;
- la **formalizzazione in AIFA di un position paper metodologico** come riferimento condiviso per enti regolatori, regioni e comunità scientifica.

In conclusione, i PROs e i PROMs non sono percepiti come strumenti accessori, ma come componenti essenziali di una valutazione moderna e paziente-centrica.

La sfida per l'Italia sarà armonizzare linguaggi e metodologie con i partner europei, costruendo un modello regolatorio in cui le evidenze generate dai pazienti abbiano dignità scientifica e peso decisionale nei processi di accesso e rimborsabilità dei farmaci.

**È necessario che il riconoscimento formale dei PROs e del loro ruolo si traduca in un'applicazione concreta, con linee guida nazionali e un framework condiviso da parte di tutti gli stakeholders.**

## 5.5 • Riassunto interviste esperti regionali/locali

A livello regionale e locale sono stati raccolti i contributi di tre rappresentanti, i quali riconoscono nei PROs un ruolo potenzialmente rilevante, sebbene ancora marginale e frammentato all'interno dei processi decisionali regionali e nella pratica clinica.

### Importanza dei PROs nella pratica clinica

Le esperienze in merito ai PROs e PROMs oggi attive si limitano per lo più a progetti sperimentali o studi accademici (es. progetti promossi dalla Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa) che esplorano la qualità percepita e il benessere del paziente, spesso più in un'**ottica organizzativa che regolatoria**. Nella pratica i PROs vengono talvolta menzionati nei materiali istruttori senza concretamente incidere in modo sostanziale durante i processi decisionali. A tal proposito, sarebbe ottimale riconoscere i PROs come **endpoint complementari o primari negli studi clinici** e nei Dossier di Prezzo e Rimborso.

### Criticità e limiti

Le criticità operative emerse evidenziano diverse sfide che ostacolano l'adozione sistematica dei PRO. In primo luogo, manca un **modello organizzativo e metodologico condiviso** tra le regioni per la raccolta e l'analisi dei dati, con conseguente disomogeneità territoriale e differenze marcate tra aziende sanitarie. Inoltre, la mancanza di interoperabilità tra i sistemi informativi e le difficoltà legate alla gestione della privacy complicano ulteriormente il processo.

A questo si aggiunge la **carenza di risorse dedicate**, sia in termini di tempo che di personale formato e di strumenti digitali adeguati.

La **formazione** dei clinici e dei farmacisti sul significato e sull'utilizzo dei PRO e PROMs risulta ancora insufficiente, limitando la capacità di interpretare correttamente le informazioni raccolte.

Un altro punto critico riguarda il **basso livello di valorizzazione dei dati**, che raramente vengono discussi o restituiti ai decisori.

A queste problematiche si aggiunge una **governance debole**: a livello nazionale, regionale e locale si opera in modo non coordinato, senza un flusso informativo continuo tra AIFA, le regioni e le strutture sanitarie.

In merito, il Dott. Palcic dichiara *"c'è ancora molto da fare: siamo solo all'inizio di una scalata in cui stiamo predisponendo i primi passi verso la giusta direzione. È necessario accelerare per poter raggiungere l'obiettivo finale. Per raggiungere la vetta serve un impulso da parte di AIFA, che possa essere recepito dalle singole regioni e, successivamente, trasferito alle singole aziende sanitarie sul territorio. Il primo passo è aumentare la consapevolezza e sensibilizzare su questo tema e poi calare queste necessità condivise nella pratica clinica."*

### Ruolo dei PROs nei processi regolatori e focus sull'applicabilità a livello regionale

Per favorire una reale integrazione dei PROs a livello territoriale, gli intervistati propongono una serie di azioni operative a più livelli. A livello nazionale sarebbe ottimale predisporre **linee guida AIFA** che definiscano modalità, criteri e contesti d'uso dei PROs/PROMs, garantendo omogeneità territoriale.

Successivamente, dopo aver stabilito la modalità di applicazione dei PROs/PROMs a livello nazionale, gli strumenti vengono applicati a livello regionale e aziendale. A tal proposito, gli esperti hanno proposto:

- Sviluppo di **piattaforme digitali integrate** per la raccolta e la gestione dei PROs, da collegare ai PDTA e ai sistemi di *performance* aziendale;
- **Promozione della formazione** multidisciplinare per clinici, farmacisti e decisori;
- Avvio di progetti pilota in alcune **aree terapeutiche prioritarie** (es. oncologia, reumatologia, cure palliative);
- Inserimento dei PROs tra gli **indicatori di esito o di processo** nei sistemi regionali di valutazione;
- **Collaborazione tra pubblico-privato** e con le associazioni di pazienti per la co-creazione e validazione di strumenti specifici di patologia;
- **Promozione della digitalizzazione e interoperabilità** delle piattaforme per facilitare la somministrazione e l'elaborazione dei questionari.

**Complessivamente, i PROs e PROMs a livello regionale vengono percepiti come strumenti capaci di unire la dimensione clinica e organizzativa dell'assistenza sanitaria. Potrebbero diventare un indicatore strutturale di qualità e aderenza terapeutica, contribuendo a una governance sanitaria realmente patient-centered.**

Tuttavia, la loro diffusione richiede un cambio di paradigma: passare da un uso sporadico e descrittivo a all'integrazione sistematica, sostenuta da una strategia nazionale condivisa, risorse dedicate, infrastrutture digitali interoperabili e un impegno culturale.

## Raccomandazioni

Nonostante i limiti emersi, gli *stakeholder* concordano nel riconoscere che i PROs/PROMs potrebbero avere un valore aggiunto concreto in diversi ambiti:

- **supporto al decision making e monitoraggio dell'aspetto organizzativo:** ad esempio, il Dott. Bortolami sottolinea *“all'interno dei PROs/PROMs aggiungerei anche alcune domande sull'aspetto organizzativo della struttura, perché la valutazione dell'organizzazione rientra nelle competenze dell'azienda sanitaria o della regione. La survey potrebbe indagare aspetti oltre che sulla tecnologia sanitaria, anche sull'impatto che l'organizzazione dell'account adotta: ad esempio, se il paziente ha dovuto attendere molto per accedere alla terapia o se preferirebbe una modalità di somministrazione diversa. Sono riflessioni che aiutano a comprendere meglio l'esperienza complessiva del paziente in merito al servizio che riceve”*
- monitoraggio della qualità percepita e della soddisfazione del paziente, utile per **migliorare i percorsi di cura e l'efficienza dei servizi;**
- includere i PROs tra gli **indicatori nazionali di monitoraggio** legati ai PROs raccolti durante la pratica clinica nei sistemi di *performance* sanitaria o nei report OSMED, per monitorare molteplici aspetti tra cui l'offerta di cura. Come suggerito dalla Dott.sa Roni, infatti: *“Sarebbe opportuno identificare uno o due PROs individuati tramite dei gruppi di lavoro dedicati, e inserirli tra gli indicatori almeno di osservazione dei sistemi nazionali di misurazione della performance. AIFA potrebbe fare altrettanto e inserirli tra gli indicatori all'interno del rapporto OSMED”.*
- valutazione nelle **patologie croniche e oncologiche**, dove la qualità di vita nel lungo periodo è un indicatore chiave di efficacia reale;

- gestione dei **pazienti complessi o pluripatologici**, in cui i PROs possono restituire una visione olistica del benessere complessivo;
- monitoraggio dell'**aderenza terapeutica**, poiché la soddisfazione del paziente può influire sulla *compliance*.

**A livello regionale, i PROs sono percepiti come strumenti promettenti per connettere la dimensione clinica con quella organizzativa, la loro piena integrazione richiede: linee guida omogenee, risorse dedicate e piattaforme interoperabili.**

## 5.6 • Survey aziende farmaceutiche

Al fine di raccogliere anche il punto di vista delle aziende farmaceutiche è stato sottoposto un questionario strutturato a un gruppo di professionisti appartenenti ad aziende farmaceutiche, selezionate tra i soci sostenitori di ISPOR e quelle rappresentate nel gruppo di lavoro del progetto. All'attività hanno aderito nove aziende multinazionali che sono impegnate nello sviluppo di farmaci in diverse aree terapeutiche, con prevalenza nell'area oncologica ma con rappresentazione anche nelle malattie rare e patologie croniche.

### Importanza dei PRO e utilizzo nella pratica clinica

Tutte le aziende attribuiscono grande importanza all'utilizzo dei PROs nella pratica clinica. Viene riconosciuta ai PROs la possibilità di essere un elemento differenziante e quindi di fornire una valutazione più olistica e aiutare i clinici nella scelta di terapie anche sulla base della QoL. Viene sottolineato come in alcuni contesti patologici, inclusi quelli rari, i PROs rappresentano una misura fondamentale (es. il prurito), migliorando la valutazione terapeutica.

Inoltre, la raccolta dei PROs può ampliare la comunicazione fra paziente e medico, consentendo di identificare sintomi o effetti collaterali non sempre rilevabili attraverso i soli indicatori clinici, oltre ad aumentare l'aderenza alla terapia.

Viene evidenziato però come ad oggi i dati derivanti dai PRO non siano utilizzati a sufficienza nella pratica clinica, se non nei casi particolari nei quali la qualità della vita del paziente è un aspetto preponderante nella scelta della terapia.

### Criticità e limiti

Le aziende individuano diverse problematiche che limitano la raccolta dati e l'utilizzo sistematico dei PROs.

La raccolta di PROs si scontra in alcuni casi con scarsa standardizzazione e la mancanza di strumenti validati, nonché nella difficoltà di riproducibilità dei risultati; inoltre viene riconosciuto un aumento del burden dei medici se non correttamente supportati da altri operatori sanitari opportunamente formati.

L'aspetto puramente volontario di compilazione dei questionari da parte dei pazienti espone i PROs alla presenza di molti dati mancanti che quindi possono rendere impossibile trarre conclusioni significative e affidabili.

### Ruolo dei PROs nei processi regolatori

Tutte le aziende concordano nel considerare che i PROs non vengano utilizzati in maniera sufficiente nei processi di valutazione dei farmaci, nonostante ormai la maggior parte degli studi clinici registrativi, specialmente in ambito oncologico e per le malattie rare, fornisca oggi evidenze di PROs.

Si riconosce che nel nuovo algoritmo dell'innovatività vengano esplicitamente citati i PROs, ma si sottolinea come ancora non sia chiaro il loro ruolo e utilizzo nella valutazione complessiva. Analogamente, mancano linee di indirizzo sul se e come i PROs possano essere integrati nel processo di Prezzo e Rimborso nazionale e nell'accesso regionale.

Per poter migliorare l'utilizzo dei PROs nei processi di valutazione tutte le aziende auspicano che vengano definite delle linee guida chiare che possano definire come debbano essere raccolti i dati dal punto di vista metodologico, quali tipi di PROs utilizzare per tipo di patologia e soprattutto quale sia il loro ruolo all'interno del processo di valutazione HTA.

Inoltre, bisognerebbe avere una maggior consapevolezza e collaborazione da parte di tutti gli stakeholder (istituzioni, società scientifiche e associazioni di pazienti), il coinvolgimento diretto di rappresentanti delle associazioni pazienti o di pazienti esperti e una validazione metodologica degli strumenti utilizzati.

Infine, dal punto di vista più tecnico, si chiede che sia definita e validata la "*clinical minimal difference*" per avere un'evidenza di PRO clinicamente significativa.

## Raccomandazioni

Oltre alle raccomandazioni già espresse nella sezione precedente affinché possa aumentare l'utilizzo dei PROs all'interno delle valutazioni HTA nazionali, le aziende farmaceutiche individuano alcuni aspetti che possono facilitare la raccolta di evidenze PRO:

- digitalizzazione della raccolta dati (eventualmente con integrazione dei dati di PRO all'interno delle cartelle cliniche e del fascicolo sanitario elettronico)
- Formazione di tutto il personale sanitario per la raccolta dati
- definizione di strumenti validati e riproducibili, specifici per la singola patologia in modo da cogliere maggiormente le peculiarità della malattia indagata, ad esempio attraverso la creazione di un repository nazionale

## Ruolo delle aziende farmaceutiche in ambito PRO:

Le aziende farmaceutiche riconoscono di avere un ruolo importante nella generazione di evidenze in ambito PROs e individuano alcune iniziative che facilitano lo sviluppo di tale tematica:

- raccolta sistematica dei PRO all'interno degli studi clinici, come già avviene comunemente in ambito oncologico e delle malattie rare
- promozione di studi osservazionali non interventistici che includano la raccolta di PROs
- collaborazione con la comunità scientifica, per supportare progetti di ricerca in area PROs
- incremento della collaborazione con le associazioni pazienti per la co-creazione di strumenti di rilevazione, in modo che i bisogni e le priorità dei pazienti vengano adeguatamente rappresentati
- sensibilizzazione delle istituzioni verso un maggiore coinvolgimento dei pazienti all'interno dei processi decisionali

Come esempio concreto viene riportata un'iniziativa di particolare risonanza, quale il progetto Pro4All (AIOM, (2024), Manifesto PRO4ALL) che ha visto il coinvolgimento pluri-stakeholder che ha portato alla pubblicazione di un manifesto per includere la voce dei pazienti nelle decisioni su ricerca clinica e percorsi regolatori

**Le aziende sottolineano che linee guida chiare e il riconoscimento del valore dei PROs all'interno dei processi decisionali sono i presupposti fondamentali per poter aumentare l'interesse sui PROs, senza le quali non è possibile incrementare gli sforzi delle aziende stesse.**

## 5.7 • Conclusioni: convergenze e divergenze tra i portatori di interesse

Dall'analisi delle interviste condotte con i diversi stakeholder coinvolti nel progetto – associazioni di pazienti, clinici, esperti accademici e esperti di economia sanitaria, regolatori e rappresentanti regionali – emerge un quadro articolato ma coerente sull'importanza e sul potenziale dei Patient Reported Outcomes (PROs) nel contesto italiano.

### Punti di convergenza:

- **Valore strategico dei PROs:** Tutti gli stakeholder riconoscono nei PROs strumenti fondamentali per una sanità più centrata sul paziente, in grado di integrare la valutazione clinica con la prospettiva soggettiva del malato.
- **Necessità di linee guida nazionali:** È condivisa l'urgenza di un documento ufficiale da parte di AIFA che definisca criteri metodologici, strumenti accettabili e modalità di integrazione dei PROs nei dossier regolatori e nei percorsi assistenziali.
- **Digitalizzazione e integrazione nei sistemi informativi:** Vi è consenso sull'importanza di raccogliere i PROs in formato elettronico e integrarli nelle cartelle cliniche per garantire continuità e accessibilità dei dati.
- **Formazione e cultura:** Tutti gli interlocutori sottolineano la necessità di percorsi formativi dedicati a clinici, valutatori, pazienti e altri attori coinvolti, per promuovere una cultura condivisa sull'uso e l'interpretazione dei PROs.
- **Coinvolgimento attivo dei pazienti:** È unanimemente ritenuto cruciale il coinvolgimento delle associazioni di pazienti fin dalle fasi iniziali della ricerca clinica e nella definizione degli strumenti di misurazione.

### Punti differenzianti:

- **Clinici:** evidenziano le difficoltà operative nell'implementazione quotidiana dei PROs, legate alla mancanza di risorse e alla necessità di strumenti semplici e specifici per patologia. Propongono progetti pilota e il coinvolgimento delle direzioni sanitarie.
- **Associazioni di pazienti:** pongono l'accento sulla necessità di superare la frammentazione del mondo associativo e di garantire una maggiore trasparenza nella restituzione dei dati raccolti. Richiedono incentivi per l'adozione dei PROs nella pratica clinica.
- **Esperti accademici e di economia sanitaria:** insistono sull'integrazione dei PROs nelle valutazioni di costo-efficacia e nella stima dei QALYs, sottolineando la necessità di studi metodologicamente solidi e di database longitudinali.
- **Regolatori:** mettono in luce la mancanza di un framework metodologico condiviso e la necessità di standardizzare strumenti e criteri di valutazione per garantire l'impatto dei PROs nei processi decisionali.
- **Esperti regionali:** denunciano la disomogeneità territoriale e la carenza di risorse e formazione, ma riconoscono nei PROs un potenziale strumento per migliorare la governance sanitaria e la qualità dei servizi, soprattutto nelle patologie croniche e complesse.
- **Aziende farmaceutiche:** chiedono la determinazione di linee guida chiare da parte del regolatore sull'utilizzo e il ruolo dei PROs all'interno dei processi di valutazione di prezzo e rimborso.

In sintesi, il percorso verso una piena valorizzazione dei PROs in Italia richiede un'azione sinergica e multilivello, fondata su visione strategica, standardizzazione metodologica, investimenti in formazione e infrastrutture digitali, e un forte impegno culturale per promuovere una sanità realmente patient-centered.

### Tabella Riassuntiva

Stakeholder	Visione sui PROs	Principali criticità	Raccomandazioni/ Proposte
<b>Associazioni di pazienti</b>	Strumento di partecipazione e trasparenza	Scarsa integrazione nella pratica, frammentazione del mondo associativo	Coinvolgimento precoce nei trial, digitalizzazione, restituzione dei dati
<b>Clinici</b>	Supporto alla qualità dell'assistenza e alla comunicazione medico-paziente	Carenza di risorse, tempo e formazione; difficoltà operative	Formazione dedicata, strumenti semplici, progetti pilota ospedalieri
<b>Accademici/ Esperti economia Sanitaria</b>	Fonte di valore terapeutico e di analisi costo-efficacia	Debole solidità metodologica e	Linee guida nazionali, studi di implementazione, sezione PROs nei dossier AIFA
<b>Regolatori</b>	Strumento chiave per la valutazione centrata sul paziente	Mancanza di standard nazionali e quadro metodologico uniforme	Position paper AIFA, standard comuni, coinvolgimento pazienti nei trial
<b>Rappresentanti regionali/locali</b>	Potenziale leva per migliorare governance e performance	Disomogeneità territoriale, mancanza di interoperabilità e risorse	Linee guida condivise, piattaforme digitali, formazione e coordinamento multi-livello
<b>Aziende farmaceutiche</b>	Elementi differenziante, strumenti per ampliare la comunicazione fra paziente e medico e l'aderenza alla terapia	Problemi di standardizzazione, mancanza di chiarezza nell'utilizzo nel processo di valutazione del farmaco, burden amministrativo	Linee guida nazionali metodologiche, definizione di strumenti validati e riproducibili, formazione, digitalizzazione della raccolta dati

### Referenze Bibliografiche

AIOM. (2024). Manifesto PRO4ALL: Pazienti PROtagonisti per la Salute di tutti. Retrieved from <https://www.aiom.it/manifesto-pro4all-pazienti-protagonisti-per-la-salute-di-tutti/>

## APPENDICE

### DOMANDE COMUNI A TUTTI I TARGET:

- Generalmente, quanto ritiene importante **l'uso dei PRO nella pratica clinica e nella valutazione dei farmaci?**

- Molto
  Abbastanza  
 Poco
  Per niente

Eventuali commenti: \_\_\_\_\_

- Quali **aspetti specifici dei PRO** ritiene che possano avere un **impatto maggiore sulla pratica clinica?**

• *Se non emerge spontaneamente verificare se i dati derivanti dai PRO vengono utilizzati nella pratica clinica/attività lavorativa e in quali contesti*

- Quali sono, nella sua esperienza, **i principali aspetti positivi e quali le incertezze/criticità legate all'utilizzo dei PRO**

• Aspetti positivi: \_\_\_\_\_

• Aspetti negativi: \_\_\_\_\_

- *Se non emerge esplorare anche possibili soluzioni alle criticità individuate*

- Nella Sua esperienza, ad oggi **quali utilizzi si fanno dei PRO in Italia?**

- *Pensa che siano usati in modo sufficiente? In quali altri ambiti andrebbero valorizzati?*

- Relativamente al processo di valutazione dei farmaci, **pensa che i PRO vengano usati opportunamente?**

- Sì  
 No

- Se no, quali cambiamenti suggerirebbe per migliorare l'integrazione dei PRO nel processo di valutazione?

• Ritenete che **un documento di indirizzo da parte di AIFA** sull'uso dei PROM — come già esiste per le valutazioni economiche — **possa essere utile** per:

a) favorirne una maggiore integrazione nei dossier di HTA/rimborsabilità

- Molto
  Abbastanza  
 Poco
  Per niente

b) promuoverne un utilizzo più sistematico nella pratica clinica quotidiana?

- Molto
  Abbastanza  
 Poco
  Per niente

- Se Lei dovesse **dare un suggerimento nel modo di misurare/raccogliere i PRO** o di comunicare le evidenze quale sarebbe?

### **APPROFONDIMENTI ESPERTI REGOLATORI:**

- Nel processo di valutazione dei farmaci, generalmente **vengono presi in considerazione dati di PRO?**

Sì

No

• *Qualora non siano disponibili AIFA ne richiede la produzione o sono considerati opzionali?*

• *Quali misure potrebbero essere adottate per rendere i dati PRO più accessibili e utilizzabili da AIFA?*

• *Quando sono presenti influenzano in modo significativo la valutazione di un farmaco (ad esempio se mostrano un miglioramento o peggioramento rispetto allo SoC?*

- Secondo Lei, **quali caratteristiche dovrebbe avere un PROM per supportare le decisioni relative alla valutazione dei farmaci?**

• \_\_\_\_\_  
• \_\_\_\_\_

- Secondo lei, ci sono **aree terapeutiche per le quali l'utilizzo dei PRO è più rilevante rispetto ad altre?**

• *patologie croniche VS non croniche (?)*

• *stadi terminali VS stadi precoci (?)*

• \_\_\_\_\_

- Se Le chiedessimo di nominare dei PROM, **quali sono i primi strumenti che le verrebbero in mente?**

• \_\_\_\_\_  
• \_\_\_\_\_

- Ritieni che per misurare i PRO siano più adatti **PROM generici o specifici di patologia?**

• *Far ragionare sul bilanciamento tra la necessità di standardizzare le misurazioni anche tra patologie diverse e sull'affidabilità della misurazione*

**APPROFONDIMENTO CLINICI:**

- Quando consulta studi clinici o letteratura scientifica, generalmente **presta attenzione ai dati di PRO?**

- Sì  
 No

*Se sì, in che modo li utilizza?*

---

- Ritiene che si **potrebbe migliorare o incrementare la formazione sui PRO?**

- Sì  
 No

*Se sì, in che modo?*

---

- Nella Sua pratica clinica, **i PRO solitamente rappresentano un criterio rilevante nella scelta del trattamento da prescrivere?**

- Sì, perché  
 No, perché
- 

- Generalmente **condivide coi suoi pazienti gli esiti di analisi derivanti da PRO?**

- Sì, perché  
 No, perché
- 

- Se Le chiedessimo di nominare dei **PROM, quali sono i primi strumenti che le verrebbero in mente?**

• \_\_\_\_\_  
• \_\_\_\_\_

- Secondo la Sua esperienza, ritiene che **per misurare i PRO siano tendenzialmente più adatti PROM generici o specifici di patologia?**

*PROM generici*

---

*PROM specifici di patologia*

---

*Far ragionare sul bilanciamento tra la necessità di standardizzare le misurazioni anche tra patologie diverse e sull'affidabilità della misurazione della misurazione*

**APPROFONDIMENTO ASSOCIAZIONE PAZIENTI:**

- Nella Sua percezione oggi **viene dato il giusto peso alle analisi di PRO** nei processi decisionali e clinici?

 Sì No

*Se no, quali cambiamenti suggerirebbe?*

---

- Secondo Lei, **i pazienti vorrebbero essere messi maggiormente a conoscenza di analisi PRO presenti negli studi clinici?**

 Sì No

*Se sì, cosa suggerirebbe per migliorare la loro consapevolezza?*

---

- Secondo Lei, **i pazienti vorrebbero essere coinvolti maggiormente nella progettazione o partecipazione a studi di PRO?**

 Sì No

*Quali informazioni specifiche sui PRO ritiene che i pazienti dovrebbero ricevere per sentirsi più coinvolti?*

- Se le chiedessimo di **nominare dei PROM, quali sono i primi strumenti che le verrebbero in mente?**

• \_\_\_\_\_

• \_\_\_\_\_

- Secondo la Sua esperienza, ritiene che **per misurare i PRO** siano tendenzialmente più adatti **PROM generici o specifici di patologia?**

*PROM generici*

---

*PROM specifici di patologia*

---

*Far ragionare sul bilanciamento tra la necessità di standardizzare le misurazioni anche tra patologie diverse e sull'affidabilità della misurazione della misurazione*

### **APPROFONDIMENTO ESPERTI ACCADEMICI:**

- Secondo Lei, **quali aspetti dei PROs e PREM**s andrebbero ulteriormente approfonditi da un **punto di vista sperimentale**?
- Secondo la Sua esperienza in materia, **agenzie regolatorie estere hanno definito linee di indirizzo su come utilizzare PRO e PROMs nella valutazione dei farmaci**?

No

Sì, quali

---

• Se sì, *Quali linee guida si sono date?*

• *Esistono delle linee di indirizzo europee?*

• *Se sì, l'Italia dal suo punto di vista si sta uniformando a tali linee di indirizzo? Cosa potrebbe fare ulteriormente?*

### **APPROFONDIMENTO ESPERTI ECONOMIA SANITARIA:**

- Secondo Lei, **come si potrebbero usare ulteriormente i PRO per analisi farmacoeconomiche**?

### **APPROFONDIMENTO AZIENDE FARMACEUTICHE:**

- Secondo Lei, **cosa potrebbero fare ulteriormente le az. Farmaceutiche in ambito di PRO**?
- 

• Come, secondo Lei, **le aziende potrebbero migliorare l'integrazione dei PRO nelle loro strategie**?

---

• Come vorrebbe che **analisi relative ai PRO venissero ulteriormente valorizzate dagli SHs esterni**?

---

### **DOMANDA DI CHIUSURA COMUNE A TUTTI I TARGET:**

- Se Lei potesse **proporre una raccomandazione concreta per migliorare l'uso dei PRO in Italia (nei processi decisionali, clinici o regolatori), quale sarebbe**?

# 6

## CONCLUSIONI



## 6 • CONCLUSIONI

Il presente paper ha avuto l'obiettivo di esplorare in modo sistematico lo stato dell'arte dei Patient-Reported Outcomes (PROs) in Italia, analizzandone il ruolo nei processi clinici, regolatori e decisionali e raccogliendo i punti di vista dei principali portatori di interesse. L'intento è stato quello di comprendere quanto i PROs siano utilizzati e quali siano le opportunità e le criticità per una loro più ampia adozione.

Il documento è il risultato del lavoro di un gruppo multidisciplinare promosso da ISPOR Rome Chapter che ha affrontato più tematiche: **definizione e classificazione di PROs e PROMs**, benefici e criticità del loro utilizzo, evoluzione delle raccomandazioni europee, **utilizzo dei PROs in Italia nella valutazione dei farmaci** e infine la raccolta tramite interviste e questionari dei punti di vista dei vari portatori di interesse. L'obiettivo comune di capire come la prospettiva del paziente possa essere integrata in modo sistematico nella valutazione delle terapie, superando il tradizionale approccio centrato esclusivamente sugli indicatori biologici.

Questo percorso ha permesso di delineare un quadro complessivo sullo stato attuale e sulle prospettive future, evidenziando sia le aree di progresso sia le criticità che ancora ostacolano una piena valorizzazione della voce del paziente nei processi decisionali.

Dall'analisi dei singoli capitoli emergono **alcune considerazioni chiave**:

- i PROs e i PROMs hanno assunto un **ruolo sempre più strategico nella valutazione clinica e regolatoria**, segnando un cambiamento di paradigma verso modelli di cura più centrati sul paziente. I PROs, definiti come dati riferiti direttamente dal paziente senza intermediazione clinica, sono oggi considerati una componente essenziale dei Clinical Outcome Assessment (COA), insieme ad altre categorie come ClinRO, PerfO e ObsRO individuate dalla FDA. Gli strumenti di raccolta, i PROMs, possono essere generici – come EQ-5D o SF-36 – oppure specifici di patologia, come il CAT per la BPCO, e ad oggi si contano oltre 2.500 strumenti individuali e più di 300 misure composite. Questa ricchezza di strumenti testimonia la crescente attenzione verso la prospettiva del paziente, ma porta con sé anche sfide significative: eterogeneità delle misurazioni, mancanza di standard condivisi e difficoltà di validazione metodologica.
- i PROMs offrono **vantaggi significativi**: migliorano la qualità di vita correlata alla salute (HRQoL), favoriscono la comunicazione medico-paziente, migliorando l'aderenza alle terapie e consentono interventi tempestivi. Studi come quello del Memorial Sloan Kettering hanno dimostrato che il monitoraggio sistematico dei PROs riduce i ricoveri non programmati del 33% e aumenta la sopravvivenza mediana di 5 mesi.
- Tuttavia, permangono **limiti metodologici** legati alla soggettività dei dati, all'eterogeneità degli strumenti – oltre 50 questionari diversi nei trial oncologici – e alla difficoltà di definire il Minimally Clinically Important Difference (MCID). L'adozione di Value Set, come quelli associati all'EQ-5D, e di linee guida condivise è indicata come soluzione parziale per migliorare la comparabilità e l'interpretabilità dei risultati. La carenza di criteri uniformi per la raccolta e l'analisi dei dati limita la comparabilità tra studi e ne ostacola l'integrazione nei processi decisionali, rendendo evidente la necessità di un approccio più armonizzato e strutturato per sfruttare appieno il potenziale dei PROs.
- **L'evoluzione delle linee guida europee ha progressivamente consolidato il ruolo dei PROs**, trasformandoli da strumenti accessori a pilastri fondamentali per la valutazione del valore terapeutico. Il percorso regolatorio ha compiuto progressi significativi, passando dal primo

Reflection Paper dell'EMA del 2006 fino al recente documento sul Patient Experience Data del 2025, che amplia il focus dai PROs alle preferenze dei pazienti e ai dati digitali, segnando una chiara evoluzione verso un approccio più integrato e paziente-informato. In questa traiettoria, le linee guida JCA del 2024 hanno rappresentato un passaggio cruciale, formalizzando la classificazione degli outcome e il ruolo dei PROs nelle valutazioni cliniche congiunte. Nonostante queste raccomandazioni siano sempre più robuste e coerenti, la loro piena efficacia richiede un'implementazione sistematica anche a livello nazionale, affinché la prospettiva del paziente diventi realmente parte integrante dei processi decisionali.

- L'analisi sul contesto italiano ha evidenziato che, nonostante segnali di apertura verso una maggiore centralità della prospettiva del paziente, **l'integrazione dei PROs nei processi regolatori rimane da migliorare ulteriormente**. I dati quantitativi, infatti, riportano che su 255 schede di innovatività AIFA pubblicate tra il 2018 e il 2024, i PROs sono stati menzionati solo nel 28% dei casi. Quando presenti, tuttavia, sembrano avere un impatto positivo, poiché sono associati a una maggiore probabilità di riconoscimento dell'innovatività (68% contro 32%). Nei report tecnico-scientifici dell'Agenzia, l'EQ-5D emerge come il PROM più utilizzato, impiegato principalmente nelle analisi di costo-utilità per il calcolo dei QALYs. I nuovi criteri introdotti nel 2025 rappresentano un'opportunità per aumentare l'utilizzo dei PROs, favorendo un approccio più sistematico e coerente che valorizzi la voce del paziente nelle decisioni regolatorie e di accesso alle terapie.

L'analisi delle interviste e dei questionari condotti con associazioni di pazienti, clinici, esperti accademici, regolatori, rappresentanti regionali e aziende farmaceutiche evidenzia che tutti gli stakeholder riconoscono **i PROs come strumenti indispensabili** per una sanità più centrata sul paziente, capaci di integrare la valutazione clinica tradizionale con la prospettiva soggettiva del malato, migliorando la qualità dell'assistenza, la comunicazione medico-paziente e la trasparenza nei processi decisionali.

Tutti i portatori di interesse convergono su alcuni punti fondamentali che delineano una visione comune: trasformare i PROs da strumenti descrittivi a componenti strutturali delle valutazioni cliniche, regolatorie ed economiche.

Le direttrici condivise includono:

- **Coinvolgimento attivo dei pazienti:** unanimemente considerato cruciale fin dalle fasi di sviluppo degli strumenti e dei trial, per garantire che le misurazioni riflettano ciò che conta davvero nella vita quotidiana.
- **Standardizzazione e interoperabilità:** tutti gli attori concordano sulla necessità di strumenti validati e comparabili, integrati in piattaforme digitali interoperabili e nelle cartelle cliniche elettroniche, per garantire continuità e accessibilità dei dati.
- **Digitalizzazione della raccolta:** emerge un consenso sull'adozione di soluzioni tecnologiche che semplifichino la rilevazione dei PROs, riducano il carico operativo e favoriscano la creazione di database longitudinali.
- **Formazione multidisciplinare:** clinici, valutatori, pazienti e operatori devono essere formati per interpretare correttamente i dati e utilizzarli nei processi decisionali, promuovendo una cultura condivisa sull'uso dei PROs.
- **Linee guida nazionali:** è ritenuta importante la definizione di un *framework metodologico* chiaro, con criteri di qualità, strumenti accettabili e modalità di integrazione dei PROs nei dossier regolatori e nei percorsi assistenziali.

**In conclusione**, i PROs non sono più strumenti accessori, ma componenti essenziali per valutare il valore terapeutico in modo completo e centrato sul paziente. Il percorso verso una piena valorizzazione dei PROs in Italia è avviato, ma ancora incompleto. Molto è stato fatto per riconoscerne il valore e avviare iniziative di integrazione, ma molto resta da fare per superare le barriere metodologiche, garantire standard condivisi e rendere i PROs una componente strutturale delle decisioni cliniche, regolatorie ed economiche. Solo attraverso un impegno congiunto di istituzioni, professionisti, pazienti e aziende sarà possibile rendere il sistema italiano un modello di cura realmente **patient-centered**.



