

# Patient engagement in clinical trial input. La valutazione del trattamento della psoriasi dal punto di vista del paziente

**Piergiorgio Malagoli<sup>1</sup>, Margherita Bonetti<sup>2</sup>, Lorenzo Carraro<sup>3</sup>, Marta Bartzaghi<sup>4</sup>, Gabriella Castellino<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Ambulatorio Psocare per la Terapia della Psoriasi, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (Mi);

<sup>2</sup>Clinical Research Medical Advisor Novartis Farma SpA; <sup>3</sup>PhD Medical Advisor Immunology & Dermatology

Novartis Farma SpA; <sup>4</sup>Epidem&Outcome Research Specialist, Novartis Farma SpA; <sup>5</sup>Regional MSL Manager,

Novartis Farma SpA

## Introduzione

La psoriasi, della quale soffrono circa 1.500.000 persone nel nostro Paese (corrispondenti a una prevalenza del 2,8%), è tradizionalmente considerata una malattia infiammatoria della cute, nonostante il dimostrato coinvolgimento sistemico possa determinare un ampio ventaglio di comorbidità a carico di altri organi/apparati [1,2].

La forma più frequente è la psoriasi a placche (80-90% dei casi), caratterizzata dalla comparsa di placche eritemato-squamose localizzate su cuoio capelluto, tronco e arti, spesso associate a prurito, dolore e secchezza della cute, che può arrivare a lacerarsi

e a sanguinare [1,3]. La psoriasi guttata, la psoriasi eritrodermica e la psoriasi pustolosa costituiscono delle varianti della malattia distinte per morfologia e andamento. Nel 33% circa dei pazienti psoriasici si osservano alterazioni distrofiche delle unghie [1]. Inoltre, nel 20-30% circa dei casi, generalmente alcuni anni dopo l'insorgenza delle lesioni cutanee, si hanno manifestazioni articolari diagnosticabili come artrite psoriasica, una malattia spesso trascurata e/o sottodiagnosticata [4-6].

La psoriasi può insorgere a ogni età, ma ci sono due picchi di presentazione, il primo tra i 15 e i 20 anni e il secondo tra i 55 e i 60 [7]. Il suo andamento è cronico-ricidivante: i pazienti – che non raggiungono mai la guarigione – sperimentano periodi nei quali la malattia è meno evidente alternati a periodi di ri-acutizzazione [7].

Nella patogenesi della psoriasi, non ancora completamente chiarita, si riconosce una complessa base genetica sulla quale intervengono vari fattori ambientali tra cui l'impiego di farmaci, i traumi cutanei, le infezioni e lo stress. Inoltre, crescenti evidenze indicano il coinvolgimento di meccanismi immunologici, con la risoluzione della psoriasi associata a

### Indirizzo per la corrispondenza:

Piergiorgio Malagoli

e-mail: [dermapier@gmail.com](mailto:dermapier@gmail.com)

Accettato: 03/09/16 - Pubblicato online: 15/11/16

© 2016 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at [www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/](http://www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/)

una riduzione dell'infiltrazione di cellule T, cellule dendritiche cutanee, cellule di Langerhans e neutrofili nelle lesioni, e a una ridotta espressione di geni dipendenti da *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , interferone- $\gamma$  e alcune interleuchine (IL) [2].

Nella fisiopatologia della psoriasi svolge un ruolo chiave l'IL-17, una citochina proinfiammatoria solubile prodotta da cellule Th17 infiltranti, neutrofili e mastociti, che svolge effetti pleiotropici su cellule del sistema immunitario, fibroblasti e soprattutto cheratinociti, dove induce il rilascio di mediatori infiammatori quali citochine (come IL-6 e TNF), chemochine (CXCL-1, CXCL-2, CCL-20 e CXCL-8/IL-8), metalloproteasi di matrice e peptidi antimicrobici [8-10]. Dopo l'attivazione dei cheratinociti da parte dell'IL-17 e di altre citochine infiammatorie con effetto sinergico, si osservano il reclutamento e l'attivazione di neutrofili, linfociti e cellule mieloidi, che possono indurre un'infiammazione locale prolungata a livello cutaneo determinando l'aumento dello spessore epidermico e dello strato corneo esterno e la presenza di residui nucleari nello strato corneo (rispettivamente, acantosi, ipercheratosi e paracheratosi) [11].

La scelta tra le diverse opzioni terapeutiche per il trattamento della psoriasi, che dipende principalmente dalla severità della malattia, deve sempre essere personalizzata. All'esordio, nelle forme lievi vengono generalmente raccomandate la terapia topica e/o la fototerapia, mentre nelle forme moderate/severe e nei pazienti refrattari ai trattamenti topici è indicata una terapia sistemica che prevede l'utilizzo di farmaci convenzionali (come ciclosporina, metotrexate e acitretina) oppure di farmaci biotecnologici. A quest'ultima categoria di farmaci, della quale fanno parte anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab) e anti IL-12/23 (ustekinumab), si è recentemente aggiunto secukinumab, un anticorpo monoclonale Ig-G1/ $\kappa$  ricombinante completamente umano che si lega selettivamente all'IL-17A [1,12].

Anche se negli ultimi anni si sono rese disponibili nuove opzioni terapeutiche per le forme moderate-severe di psoriasi, non sempre è possibile rag-

giungere e/o mantenere una condizione di *skin clearance*; per tale motivo i pazienti possono rimanere insoddisfatti dei trattamenti. Comprendere le necessità e le aspettative dei pazienti allineandole con gli obiettivi del medico è parte fondamentale della strategia terapeutica di una condizione cronica come la psoriasi, il cui scopo dovrebbe essere proprio quello di raggiungere un'efficacia ottimale *patient-centered* [13,14].

## Valutare la severità della malattia

Nella psoriasi la severità dell'interessamento cutaneo viene generalmente definita dal medico attraverso l'indice PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), che combina l'estensione delle lesioni psoriasiche con l'intensità di alcuni segni clinici (**Allegato 1** [6]). L'indice PASI tuttavia, analogamente a quanto avviene per l'indice BSA (*Body Surface Area*) e il giudizio globale del medico (*Physician Global Assessment*, PGA), non prende in considerazione l'impatto psico-sociale della malattia [13].

I disturbi delle forme più severe di psoriasi (per estensione o per localizzazione) vanno oltre il puro ambito cutaneo, tanto che l'impatto negativo della malattia sul benessere e sulla qualità di vita (*Quality of Life*, QoL) del paziente è comparabile con quello associato a patologie croniche invalidanti quali artrosi, cancro, cardiopatie e diabete [15]. Il fatto che la psoriasi sia visibile e deturpante ha un profondo impatto sulla socialità e porta il soggetto colpito a evitare situazioni che non garantiscono la massima privacy, arrivando fino a compromettere la possibilità di relazioni intime. La natura cronica recidivante di una malattia che richiede un trattamento a vita destabilizza l'emozionalità e favorisce lo sviluppo di depressione e tendenze suicide. È inoltre riconosciuto che la psoriasi può avere pesanti risvolti economici per la società e per chi ne soffre, sia per una consistente perdita di produttività associata alla malattia sia per i costi da sostenere per le visite specialistiche e l'acquisto di prodotti cosmetici e farmaci [1,16,17]. Sulla base di queste considerazioni, le linee guida

definiscono la severità della malattia secondo la cosiddetta “regola del 10”, un criterio che combina gli indici PASI e BSA con il grado di disagio sociale e psicologico connesso alla presenza della malattia e definito mediante il *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Se BSA, PASI e DLQI risultano tutti < 10, la psoriasi è definita lieve; al contrario, con BSA >10% e/o PASI e/o DLQI >10 la psoriasi è definita moderata-severa e di conseguenza il paziente è candidato a un trattamento sistemico [1].

## Il contributo del paziente

La scelta del trattamento basata sulla preferenza del singolo paziente, l'orientamento degli obiettivi e una stretta e attenta collaborazione tra paziente e medico rappresentano una strategia efficace per migliorare la QoL del paziente psoriasico [18].

Alla luce di queste considerazioni, varie linee guida per il trattamento della psoriasi raccomandano di inserire tra gli obiettivi terapeutici sia gli *outcomes* riportati dal medico sia quelli riferiti dal paziente attraverso questionari autosomministrati, i cosiddetti *Patient Reported Outcomes* (PRO) [13,19].

In particolare, i PRO identificano qualsiasi rilevazione sullo stato di salute proveniente direttamente dal paziente piuttosto che dalla tradizionale prospettiva clinica. È pertanto fondamentale che tali questionari siano elaborati e validati direttamente dai pazienti sia per l'inserimento degli aspetti più importanti dal punto di vista del malato sia per l'utilizzo di una terminologia comprensibile ai non addetti ai lavori.

I PRO, che consentono di stabilire il funzionamento fisico, psicologico e sociale del paziente e di identificare modalità terapeutiche subottimali in atto [3], stanno assumendo un ruolo sempre più centrale nella valutazione della severità della psoriasi e degli obiettivi del trattamento, come dimostrato dal loro crescente utilizzo negli studi clinici.

L'analisi dei parametri valutati permette di ricondurre i PRO utilizzabili negli studi sulla psoriasi a tre diverse categorie:

1. quelli che misurano segni e sintomi di malattia;

2. quelli che misurano “l'impatto” della malattia [termine che comprende la QoL associata allo stato di salute o *Health-related Quality of Life* (HR-QoL), la disabilità funzionale, lo stato di stress e l'impatto sulla vita del paziente] e determinano, in vario grado, l'impatto sulla funzione fisica, sulle attività quotidiane e sullo stato emotivo e psicologico (**Tabella 1**);

3. quelli che misurano la soddisfazione riguardo al trattamento [3].

Merita un'attenzione particolare il DLQI che misura quanto i problemi cutanei hanno influito sulla qualità di vita del paziente negli ultimi 7 giorni attraverso 10 domande sull'impatto della malattia su altrettanti aspetti della vita quotidiana. Questo strumento generico per le patologie dermatologiche, grazie alla sua impostazione *patient friendly*, la buona validazione e l'interpretabilità clinica, è una delle misure di PRO più frequentemente usata nella pratica clinica e nella ricerca sulla psoriasi [3,18].

La soddisfazione per il trattamento – valutabile per esempio mediante TSQM (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) – è un PRO che potrebbe essere definito come “la valutazione del paziente sul processo di trattamento e sui risultati ottenuti”. Questo aspetto non deve mai essere trascurato perché numerose ricerche hanno dimostrato che la soddisfazione per il trattamento è un predittore dell'aderenza, il parametro che nella pratica clinica è determinante per garantire l'*effectiveness* dell'intervento [19].

I numerosi limiti evidenziati dai PRO specifici per la psoriasi (almeno 16 utilizzati in studi pubblicati in lingua inglese) (**Tabella 2**) hanno indotto gli autori di una recente review sistematica della letteratura a sostenere che nessuna misurazione oggi disponibile è contraddistinta da un'evidenza di validità, affidabilità e sensibilità tale da far emergere variazioni nello stato di benessere del paziente e che pertanto resta ancora da individuare un PRO valido, sensibile, specifico e accettabile in grado di valutare l'impatto globale della malattia sul benessere del paziente [3].

**Tabella 1.** Principali strumenti utilizzati per definire la qualità di vita nella psoriasi (modificata da [18]).

	Funzionamento fisico	Funzionamento psicologico	Funzionamento sociale	Livello di benessere
<b>Strumenti specifici per la psoriasi</b>				
PDI	Attività della vita quotidiana	-	Relazioni personali, lavoro/scuola	Trattamento e tempo libero
PSORIQoL	Attività della vita quotidiana	-	Relazioni personali, lavoro/scuola	Trattamento e tempo libero
<b>Strumenti specifici per patologie cutanee</b>				
DLQI	Sintomi e attività della vita quotidiana	-	Relazioni personali, lavoro/scuola	Tempo libero
DQOLS	Attività della vita quotidiana e sintomi	Irritabilità, disperazione	Attività sociale e sessuale	Distress e imbarazzo
Skindex-29	Disagio fisico e limitazioni fisiche	Paura, depressione	Effetti sociali, imbarazzo	
<b>Strumenti generici</b>				
SF-36	Limitazione del ruolo per problemi fisici e dolore	Salute mentale	Limitazione del ruolo per problemi emotivi	Salute generale e vitalità
EQ-5D	Mobilità, cura personale, dolore e disagio	Ansia e depressione	Attività abituali (lavoro, studio, famiglia)	Attività abituali (tempo libero)
<b>Strumenti misti</b>				
SPI	Segni (PASI modificato), interventi (severità della malattia nel tempo)	Disabilità psicologica nella vita quotidiana	-	
KMPI	Sintomi fisici	Consapevolezza di sé, frustrazione, sensazione di non avere aiuti	-	Imbarazzo, benessere generale, capacità di godere la vita

DLQI, *Dermatology Life Quality Index*; DQOLS, *Dermatology Quality of Life Scale*; EQ-5D, *EuroQol 5D*; KMPI, *Koo-Menter Psoriasis Instrument*; PDI, *Psoriasis Disability Index*; PSORIQoL, *Psoriasis Index of Quality of Life*; QoL, *Quality of Life*; SF-36, *Short Form-36*; SPI, *Salford Psoriasis Index*.

**Tabella 2.** Aspetti valutati da ciascuna misurazione specifica per la psoriasi [3].

PRO	Sintomi	Aspetto emotivo/psicologico	Attività quotidiane	Opinioni sulla psoriasi	Opinioni/impatto del trattamento	Strategie per la gestione della patologia
<b>Valutazione dei sintomi della psoriasi</b>						
Self-administered Psoriasis Area and Severity index (SaPASI)	✓	×	×	×	×	×
Psoriasis Symptom Inventory (PSI)	✓	×	×	×	×	×
Self-assessed Simplified Psoriasis Index (SaSPI)	✓	×	×	×	×	×
National Psoriasis Foundation Psoriasis Score (NPF-PS)	✓	×	×	×	✓	×
Valutazione del prurito da psoriasi	Solo prurito	×	×	×	×	×
Patient Report of Extent of Psoriasis Involvement (PREPI)	Solo BSA	×	×	×	×	×
<b>Valutazione dell'impatto della psoriasi</b>						
Comprehensive Appraisal of Life Impact of Psoriasis (CALIPSO)	✓	✓	✓	✓	Item singolo	✓
Impact of Psoriasis Questionnaire (IPSO)	Solo disagio	✓	✓	×	×	✓
Psoriasis Index of Quality of Life (PSORIQoL)	×	✓	✓	✓	×	✓
Psoriasis Disability Index (PDI)	×	×	✓	×	✓	✓
Pictorial Representation of Illness and Self Measure (PRISM)	×	×	×	✓	×	×
Psoriasis Quality of Life Questionnaire (PQLQ)	×	✓	✓	✓	✓	×
Koo Menter Psoriasis Instrument (KMPI) (PQOL-12)	✓	✓	×	✓	×	✓
Psoriasis Life Stress Inventory (PLSI)	×	✓	✓	✓	×	✓
Nail Psoriasis Questionnaire (NPQ10)	✓	✓	✓	×	×	×
<b>Valutazione del trattamento</b>						
Psoriasis Empowerment Enquire in Routine Practice (PEER)	×	×	×	×	✓	×

BSA, area della superficie corporea.

## L'iniziativa "Patient engagement in clinical trial input"

### Obiettivi

L'iniziativa è stata progettata per identificare gli elementi chiave che caratterizzano la risposta al trattamento secondo la prospettiva del paziente ed elaborare l'IMPACT (*Instrument to Measure Patient-Reported Disease ACTivity*), uno strumento che potrà rafforzare il confronto con il clinico essendo in grado di definire sia la severità della patologia, sia l'impatto sulla QoL del paziente e la sua soddisfazione per la terapia.

La disponibilità dell'IMPACT in forma digitale, inserita in un'applicazione, faciliterà il compito del paziente di dare una misura alla sua condizione nei diversi momenti della terapia e favorirà il medico nell'accesso tempestivo ai risultati.

### Metodologia di lavoro

Il nucleo dell'iniziativa era costituito da due *focus groups* con pazienti affetti da psoriasi. Il primo incontro, tenutosi nel luglio 2015, ha avuto l'obiettivo di identificare gli aspetti che i pazienti ritengono fondamentali per la definizione di severità della patologia e la valutazione della QoL e della soddisfazione terapeutica.

La parte iniziale dei lavori è stata dedicata alla raccolta dell'opinione dei pazienti sugli aspetti legati alla malattia in base all'influenza sulla QoL, con l'obiettivo di identificare gli elementi (*topics*) che meglio caratterizzano l'impatto della patologia secondo la prospettiva del paziente. Gli elementi ritenuti più impattanti, ai quali è stato attribuito un ordine di priorità, sono stati divisi in quattro domini principali: impatto fisico, impatto emozionale, impatto sociale e impatto economico. Successivamente, ciascun paziente è stato invitato a disegnare il proprio "albero della soddisfazione", scrivendo su post-it (le foglie dell'albero) le caratteristiche della terapia ideale a suo giudizio.

Conclusa questa fase, i concetti emersi sono stati ripresi nell'analisi di due questionari validati comunemente impiegati negli studi clinici sulla psoriasi, il DLQI [20] e il TSQM [21], con lo scopo di elaborare una sintesi tra queste due misure di PRO e gli aspetti

aggiuntivi indicati dai pazienti per produrre un unico nuovo strumento di valutazione agile e intuitivo, l'IMPACT, finalizzato alla definizione di severità dell'impatto della patologia sui diversi aspetti della vita e alla valutazione della soddisfazione terapeutica secondo la prospettiva del paziente.

Ai pazienti coinvolti nell'iniziativa è stato inoltre chiesto di esprimere una preferenza anche sull'impostazione delle domande incluse nell'IMPACT [con risposta aperta, risposta chiusa o indicazione su una scala analogica-visiva (VAS)].

Il secondo incontro, tenutosi un anno dopo, il 20 luglio 2016, ha avuto lo scopo di riesaminare l'IMPACT già inserito nell'applicazione PSOLifeAPP per analizzare i possibili vantaggi apportati dal nuovo strumento nella valutazione della patologia e per definire possibili integrazioni e sviluppi futuri del suo impiego.

### Risultati

#### *L'impatto della psoriasi sulla Qualità della Vita*

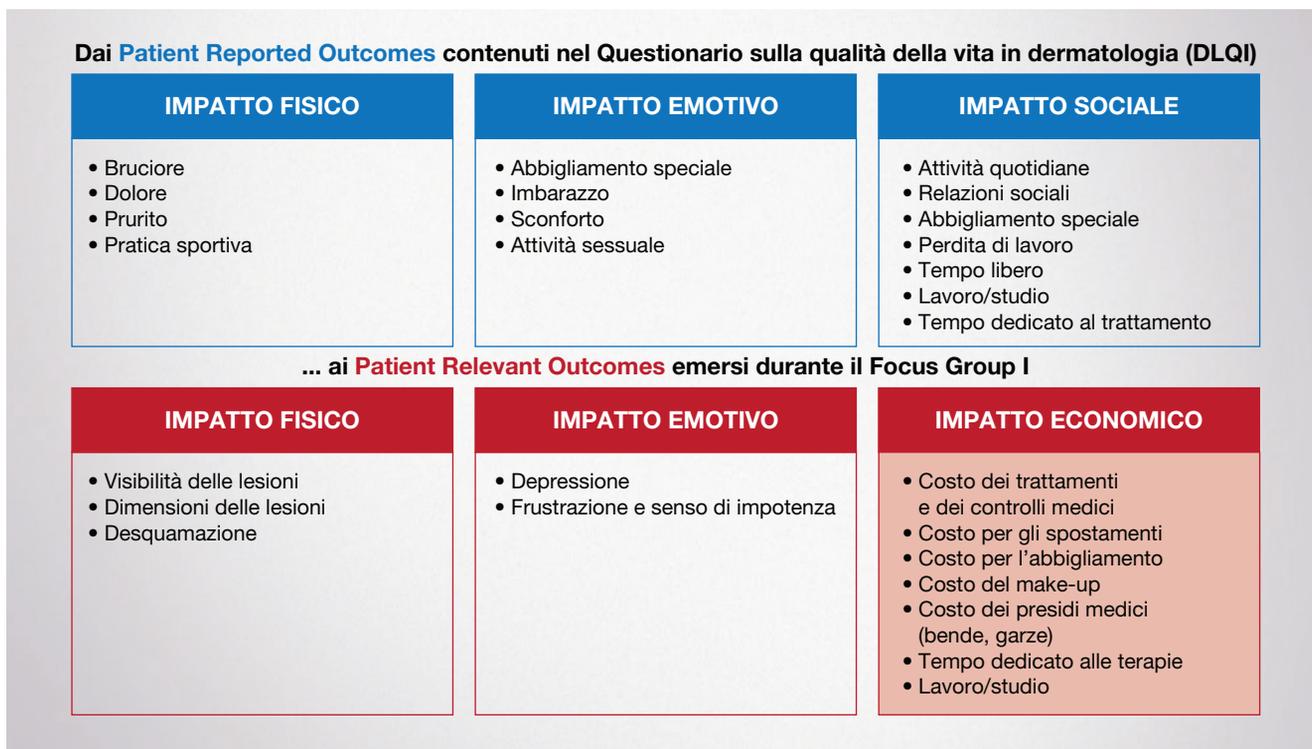
La **Figura 1** confronta i *topics* del DLQI (elencati nella parte superiore) con i risultati della raccolta libera degli aspetti legati alla malattia che influiscono maggiormente sulla QoL secondo il parere dei pazienti partecipanti all'iniziativa (riportati nella parte inferiore).

#### *Impatto fisico*

I pazienti intervistati hanno mostrato una perfetta omogeneità di risposta individuando visibilità e dimensione delle lesioni e presenza di desquamazione come gli aspetti critici della psoriasi, ai quali sono stati aggiunti seppure con rilevanza minore prurito, dolore, bruciore, sanguinamento e difficoltà di praticare attività sportiva che richieda l'esposizione di parti del corpo normalmente coperte. Tutti i pazienti hanno sottolineato che l'impatto fisico della malattia è strettamente correlato all'impatto emotivo e a quello sociale.

#### *Impatto emotivo*

Ai *topics* già considerati nei questionari validati (necessità di un abbigliamento speciale, imbarazzo, sconforto e difficoltà nell'attività sessuale), i pazienti hanno aggiunto il senso di impotenza nei confronti



**Figura 1.** Aspetti che influenzano la qualità della vita del paziente con psoriasi.

della malattia – la quale impone esigenze specifiche costringendoli a modificare le attività quotidiane e ad alterarne il ritmo – e l'umore depresso.

I pazienti hanno inoltre espresso la propria frustrazione per dover accettare una situazione incontrollabile a causa di terapie inefficaci (o che lo diventano), con conseguente riacutizzazione dei sintomi.

**Impatto sociale**

L'impatto sociale della malattia risulta strettamente legato all'ignoranza generale riscontrata dai pazienti nelle persone che incontrano e alla loro reazione agli aspetti visibili della malattia, tanto da essere costretti a scegliere e/o scartare attività del proprio tempo libero a causa della malattia, come per esempio nuotare in piscina.

**Impatto economico**

Nonostante i pazienti siano abituati a un costante esborso che copre vari aspetti associati alla malattia, permane l'insoddisfazione di non vedersi rimborsare

prodotti specifici essenziali pur non essendo farmaci (come bagnoschiuma, shampoo e creme idratanti).

L'ipotesi di un blocco dei rimborsi per la spesa farmaceutica costituisce un forte motivo di preoccupazione sia per i pazienti in terapia con un farmaco biotecnologico (i cui costi sarebbero difficili da sostenere a lungo termine), sia per coloro che seguono una terapia topica ma che necessitano di visite reumatologiche e interventi fisioterapici a causa del coinvolgimento articolare.

Frequenza e durata delle visite al centro dispensatore della terapia biotecnologica variano molto da paziente a paziente, ma tempi e costi di spostamento possono arrivare a essere molto elevati.

**Considerazioni generali**

I pazienti hanno sottolineato che spesso, al momento della decisione dell'approccio terapeutico, il medico si è concentrato soprattutto sulla presenza/assenza di lesioni (On-Off della malattia) e sui valori dell'in-

**Tabella 3.** Caratteristiche del farmaco ideale per la psoriasi secondo i pazienti coinvolti nell'iniziativa "Patient engagement in clinical trial input".

Caratteristiche ricercate	Caratteristiche da evitare
Efficacia duratura (essere una cura e non un trattamento)	Effetti collaterali rilevanti e/o difficilmente gestibili
Azione anche sulle comorbidità articolari (essere un "farmaco completo")	Interazioni con alimenti e/o con altri farmaci
Regime di somministrazione con un impatto minimo sulle attività quotidiane (preferita la via orale)	Controindicazioni
Bassa frequenza di somministrazione	
Accesso a informazioni esaustive (attraverso stampati e colloqui con il medico prescrittore)	
Basso costo (per farmaci e prodotti specifici a pagamento)	
Facile reperibilità	

dice PASI, attribuendo invece un'importanza minore a quanto da loro espresso attraverso il DLQI sull'influenza della malattia sulla QoL.

### L'"albero" della soddisfazione

Il TSQM è stato giudicato inadatto per evidenziare gli outcomes che sono cruciali nel determinare il valore di un farmaco dal punto di vista del paziente.

I pazienti che hanno partecipato all'iniziativa hanno completato un loro personale "albero" della soddisfazione scrivendo su post-it le caratteristiche della loro terapia ideale. La **Tabella 3** riassume le caratteristiche emerse dal lavoro individuale e dal successivo dibattito.

## L'IMPACT

I *topics* emersi dalla discussione sono stati integrati nell'IMPACT, strumento attraverso il quale il paziente può valutare l'impatto della psoriasi sulla propria vita quotidiana, relativamente a quattro aspetti (emotivo, sociale, fisico ed economico) ai quali concorrono varie componenti (**Tabella 4**).

Selezionando di volta in volta ciascuno dei quattro aspetti, si visualizza l'elenco dei singoli componenti e il paziente può valutare quanto ogni componente sia

influenzato dalla psoriasi (**Figura 2**). Se il paziente ritiene che in quel momento la psoriasi non impatta su alcuno dei componenti di un determinato aspetto, seleziona la scritta: «NESSUN IMPATTO», modificando così tutti i componenti dallo stato "–" (cioè non valutato) allo stato "0". Se invece il paziente ritiene che uno o più componenti siano influenzati dalla malattia, li seleziona e attribuisce loro un valore di impatto tra 0% (la psoriasi NON impatta) e 100% (la psoriasi impatta moltissimo). Confermando la scelta, ogni valore impostato sarà memorizzato con possibilità di modifiche solo nell'arco della stessa giornata.

La sezione «I tuoi dati impact» dell'applicazione permette al paziente di consultare i dati relativi alle proprie valutazioni precedenti, relativamente ai quattro aspetti e ai singoli componenti. Il pulsante «Guarda il grafico» corrispondente a ciascuna delle componenti valutate permette di visualizzarne l'andamento nel tempo.

Un'apposita icona permette al paziente di condividere via mail con il medico curante i dati relativi a quanto impatta la psoriasi sulla sua vita.

## Discussione

L'impiego di misure di PRO negli studi clinici di intervento è sempre più frequente, soprattutto per i

**Tabella 4.** Struttura dell'IMPACT, nuovo strumento di valutazione dell'impatto della psoriasi sulla vita quotidiana del paziente.

Aspetto da valutare	Componenti
Emotivo	Umore depresso, insicurezza, senso di impotenza, frustrazione, isolamento, attività sessuale, disagio, fragilità, vergogna, imbarazzo, abbigliamento
Sociale	Sport, relazioni sociali, tempo libero, attività quotidiane, tempo dedicato alla cura, lavoro/studio, abbigliamento
Fisico	Visibilità delle lesioni, desquamazione, insonnia, dolore, dimensione delle lesioni, sanguinamento, prurito, bruciore, sport
Economico	Costo di: trattamenti, spostamenti, garze/cerotti, make-up, visite mediche; perdita lavoro



**Figura 2.** L'IMPACT è stato progettato con l'aiuto di pazienti psoriasici per misurare l'attività di malattia secondo la prospettiva del paziente. La figura mostra come esempio la valutazione dell'umore depresso, uno dei *topics* che concorrono a quantificare l'impatto emotivo della psoriasi in un determinato momento della terapia.

farmaci destinati al trattamento di condizioni croniche, invalidanti, non guaribili definitivamente, nelle quali si ricerca il miglioramento dei sintomi e della QoL. In tale contesto, infatti, i PRO sono visti come un complemento essenziale alle misure tradizionali di efficacia [22].

La psoriasi è una malattia cronica incurabile, che compromette la QoL dei pazienti in modo spesso drammatico. La scelta dei trattamenti sulla base di specifiche preferenze individuali, l'orientamento degli obiettivi e una stretta e attenta collaborazione tra paziente e medico curante sembrano essere la stra-

tegia vincente da applicare per migliorare la QoL dei pazienti. Tuttavia, nonostante siano disponibili vari strumenti per valutare la QoL, non c'è consenso su quale sia il migliore da utilizzare nella pratica clinica e nell'ambito della ricerca per confrontare opzioni terapeutiche differenti [18].

Una recente review ha indicato vari limiti delle attuali misure di PRO, tra cui: la struttura complessa che valuta più concetti senza definirli adeguatamente, la mancanza di prove sulla validità dei contenuti, l'incapacità di considerare contemporaneamente la prospettiva del medico e quella del paziente e, infine, una scarsa evidenza della fattibilità e dell'accettabilità sia per il paziente che per il medico. Secondo questa accurata analisi della letteratura, attualmente nessuna misura di PRO è caratterizzata da evidenze di validità, affidabilità e sensibilità adeguate per definire le variazioni dello stato di salute del paziente psoriasico. Gli autori ritengono quindi che disporre di un PRO valido in termini di sensibilità, specificità e accettabilità, in grado di valutare l'impatto globale della psoriasi sullo stato generale del paziente, sia uno dei bisogni non soddisfatti per una corretta gestione della psoriasi [3].

L'iniziativa "*Patient engagement in clinical trial input*" ha portato all'elaborazione dell'IMPACT, un nuovo strumento che ha la finalità di caratterizzare la risposta al trattamento della psoriasi in maniera specifica, chiedendo al paziente stesso che ne soffre di valutare gli aspetti della malattia ritenuti rilevanti e non di valutare aspetti selezionati dal medico, come avviene per gran parte degli strumenti attualmente in uso.

Come è stato dimostrato da ricerche in altri ambiti, la partecipazione attiva dei pazienti è un requisito essenziale per sviluppare e validare le misure di PRO. Il loro contributo si esplica a vari livelli e coinvolge numerose fasi dello sviluppo dello strumento di valutazione, portando costantemente il valore aggiunto rappresentato dalla prospettiva del paziente [23].

L'IMPACT è stato disegnato per essere una sintesi ragionata degli aspetti abitualmente valutati mediante DLQI e TSQM con l'aggiunta di *topics* segnalati dai

pazienti durante due *focus groups*, per fornire al medico un quadro quanto più realistico possibile della severità della malattia secondo il paziente (in termini di impatto sulla QoL) e dei limiti percepiti di un trattamento troppo spesso subottimale. L'intervento dei pazienti nella fase di progettazione iniziale e in quella di verifica ha permesso di affinare lo strumento e di ipotizzare il suo impiego in ambiti diversi, inclusa la ricerca clinica.

Poiché la psoriasi è una condizione che richiede un trattamento a vita, la sua gestione richiede input di tipo personale e professionale. Dai *focus groups* sono emersi numerosi aspetti descritti in letteratura, tra cui le giuste preoccupazioni dei pazienti che sono afflitti da bassi livelli di benessere ed elevato distress psicologico in un periodo di limitate risorse che impongono limitazioni all'accesso ai farmaci. È in situazioni come questa che risulta particolarmente importante disporre di strumenti idonei per valutare il funzionamento fisico, sociale e psicologico del paziente, in modo da orientare al meglio l'impiego delle strategie terapeutiche [3].

I parametri principali per determinare la soddisfazione dei pazienti per il trattamento sono l'efficacia e la via di somministrazione [19]. Uno studio recentemente condotto in Germania ha confermato che nella psoriasi moderata-severa i farmaci biotecnologici vengono preferiti ai farmaci sistemici tradizionali per l'elevata efficacia, il favorevole profilo rischio-beneficio e la comoda modalità di impiego [24].

Evidenze derivate da studi clinici interventistici e studi osservazionali hanno mostrato che il raggiungimento della condizione di *clear skin* è significativo sia in termini di definizione di gravità della malattia sia di QoL secondo la prospettiva del paziente. La *complete skin clearance* si riflette, infatti, in esperienze di assenza di sintomi associati alla malattia e assenza di interferenze sulla vita quotidiana [25].

## Conclusioni

La disponibilità crescente di opzioni terapeutiche per la psoriasi può consentire ai pazienti che soffro-

no di questa malattia cronico-recidivante di raggiungere risultati insperabili fino a pochi anni orsono. Affinché ciascun paziente possa trovare la terapia ottimale è necessario che il medico integri la valutazione clinica con un quadro quanto più possibile completo e aggiornato sull'impatto complessivo della malattia sulla vita quotidiana del paziente.

Buona parte dei pazienti colpiti da psoriasi potranno trovare utile poter disporre dell'IMPACT, uno strumento agile e intuitivo per definire la severità della

patologia, il suo impatto sulla QoL e il grado di soddisfazione per la terapia, tenendo conto che questo strumento oltre a consentire ai pazienti valutazioni periodiche permette loro di seguire l'andamento della malattia nel tempo e, se necessario, trasferire i dati al medico. Il regolare scambio di informazioni mirate migliora il dialogo medico-paziente, consolidando una relazione terapeutica indispensabile per la scelta della terapia che consenta la migliore risposta possibile.

## Allegato 1. PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) (modificato da [6])

### Per il calcolo del PASI, vengono valutate quattro aree corporee

- il capo (*head*, h), 10% dell'area corporea totale,
- il tronco (*trunk*, t), 20% dell'area corporea totale,
- gli arti superiori (*upper extremities*, u), 30% dell'area corporea totale
- gli arti inferiori (*lower extremities*, l), 40% dell'area corporea totale

L'area del coinvolgimento psoriasico di queste quattro aree (Ah, At, Au e Al) viene espresso da un valore numerico: 0 = nessun coinvolgimento; 1 = <10%; 2 = 10<30%; 3 = 30<50%; 4 = 50<70%; 5 = 70<90%, e 6 = 90-100%.

### Per valutare la severità delle lesioni, vengono valutati tre sintomi

- eritema (E),
- infiltrazione (I)
- desquamazione (D)

mediante una scala da 0 a 4, dove 0 indica una mancanza completa di coinvolgimento cutaneo e 4 rappresenta il massimo coinvolgimento possibile.

**Il punteggio di severità dei tre principali sintomi target viene moltiplicato per il valore numerico delle aree coinvolte e con le varie percentuali delle quattro aree corporee. La somma di tali valori costituisce l'indice PASI che, con variazioni di 0,1 unità, può variare tra 0,0 e 72,0.**

**Disclosures**

Conflicts of interest: Dr Malagoli declares he has no conflict of interest related to the article. Dr Carraro, Dr Bonetti, Dr Bartezaghi and Dr Castellino are employees of Novartis Farma SpA.

**Acknowledgements**

The authors thank:

Elena Peruzzi, Epidem&Outcome Research Manager, Novartis Farma SpA; Chiara Fiorani, Communications and Patient Advocacy Manager, Novartis Farma SpA; Simona Sappia, Head of Communications GPS&C, Novartis AG; Maria Grazia Rovertoni, Patient Liaison Manager, Novartis Farma SpA for their commitments in the projects "Patient engagement in clinical trial input".

**Bibliografia**

1. Sistema Nazionale Linee Guida- Istituto Superiore di Sanità Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani. Linea Guida 25. Il trattamento della psoriasi nell'adulto. Data di pubblicazione: maggio 2013; data di aggiornamento: giugno 2016. Consultabile al sito: [http://www.snlg-iss.it/Ign\\_Psoriasi](http://www.snlg-iss.it/Ign_Psoriasi)
2. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008 May;58(5):826-50
3. Kitchen H, Cordingley L, Young H et al. Patient-reported outcome measures in psoriasis: the good, the bad and the missing! *Br J Dermatol* 2015;172(5):1210-21
4. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;160(5):1040-7
5. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:441-7
6. Oji V, Luger TA. The skin in psoriasis: assessment and challenges. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(5 Suppl 93):S14-9
7. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Arch Rheum Dis* 2005;64(suppl II):ii18-ii23
8. Fossiez F, Banchereau J, Murray R et al. Interleukin-17. *Int Rev Immuno*. 1998;16(5-6):541-51
9. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology* 2010;129(3):311-21
10. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2012 Oct;11(10):763-76
11. Martin DA, Towne JE, Kricorian G et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol* 2013;133(1):17-26
12. Mantovani L, Medaglia M, Piacentini P et al. Burden of moderate-to-severe plaque psoriasis and new therapeutic approaches (Secukinumab): an Italian perspective. *Dermatol Ther (Heidellb)* 2016;6(2):151-67
13. Takeshita J, Callis Duffin K, Shin DB et al. Patient-reported outcomes for psoriasis patients with clear versus almost clear skin in the clinical setting. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(4):633-41
14. Strohal R, Prinz JC, Girolomoni G, Nast A. A patient-centred approach to biological treatment decision making for psoriasis: an expert consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(12):2390-8
15. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401-7
16. Buttler D, Gupta R, Levin E et al. Psoriasis and quality of life. *Hong Kong J Dermatol Venereol* 2013;21:64-8
17. Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:35
18. Tan Xi, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life issues and measurement in patients with psoriasis. *Psoriasis: Targets and Therapy* 2012;2:13-23
19. Duffin KC, H. Yeung H, Takeshita J et al. Patient satisfaction with treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis in clinical practice. *Br J Dermatol* 2014;170(3):672-80
20. Basra MK, Fenech R, Gatt RM et al. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008;159(5):997-1035
21. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:12
22. Doward LC, Gnanasakthy A, Baker MG. Patient reported outcomes: looking beyond the label claim. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:89
23. de Wit MP, Kvien TK, Gossec L. Patient participation as an integral part of patient-reported outcomes development ensures the representation of the patient voice: a case study from the field of rheumatology. *RMD Open* 2015 5;1(1):e000129
24. Schaarschmidt ML, Kromer C, Herr R et al. Treatment satisfaction of patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2015;95(5):572-8
25. Strober B, Papp KA, Lebwohl M et al. Clinical meaningfulness of complete skin clearance in psoriasis *J Am Acad Dermatol* 2016;75(1):77-82.e7