

ALL'ORIGINE DELL'ADERENZA

DISCRETE CHOICE EXPERIMENT

PER SONDARE LE PREFERENZE

DI PAZIENTI, CLINICI E PAYOR

La metodologia statistica nasce negli anni '70 come strumento di marketing per conoscere i fattori e le caratteristiche del mercato che orientano le scelte dei consumatori. Dagli anni duemila è sbarcata anche in ambito biomedico ed è usata con sempre maggiore interesse per esempio per individuare qual è il trattamento ideale in un dato setting

► **Cristina Tognaccini**
AboutPharma and Medical Devices
ctognaccini@aboutpharma.com

Dal marketing al settore biomedicale il passo è breve. D'altra parte, sapere quanto siamo disposti a spendere per acquistare un bene di consumo con determinate caratteristiche e vantaggi, non è molto diverso da sapere quanto siamo disposti a concedere in termini di effetti collaterali, in cambio di una terapia che può avere un impatto significativo su una malattia. È questo in sintesi il principio su cui si basa il Discrete choice experiment (Dce), una metodologia basata sulla conjoint analysis, che consente di valutare da un punto di vista quantitativo e statisticamente solido le preferenze di pazienti, medici o payor nei confronti di diverse opzioni terapeutiche o di scenari possibili nella gestione di patologie croniche o di analisi farmaco-economiche.

Il metodo in realtà nasce nei primi anni '70 dagli studi di psicologi, matematici, econometristi e analisti di mercato, proprio con l'intento di

capire quali sono i fattori che orientano le scelte delle persone e portano a preferire un prodotto piuttosto che un altro. Solo in tempi più recenti – e soprattutto in seguito al premio Nobel per l'economia assegnato nel 2000 a Daniel Little McFadden per averne sviluppato teoria e metodi – il Dce si è diffuso anche in ambito farmaceutico e sanitario in generale. Da allora l'interesse per questo metodo è cresciuto notevolmente, sia nel settore accademico sia privato e in particolare in ambito biomedico, dove gli studi effettuati con il Dce e pubblicati negli ultimi anni su riviste scientifiche, sono cresciuti quasi esponenzialmente. E anche in Italia sta iniziando ad aumentare l'interesse verso l'utilizzo del metodo in diverse aree terapeutiche.

COME FUNZIONA IL DCE

Obiettivo del Discrete choice experiment è determinare quali sono i “driver” di scelta nelle diverse popolazioni target, che possono essere pa-

zienti, ma anche clinici, payor e ogni altro ‘stakeholder’ che abbia un ruolo nei processi decisionali in medicina. Tanto che nei lavori pubblicati a livello internazionale si riscontra un numero crescente di studi che mettono direttamente a confronto più popolazioni target su uno stesso argomento. Particolarmente utilizzati risultano essere i Dce che valutando gli orientamenti di medici e pazienti consentono di evidenziare le differenze tra le rispettive preferenze e quindi di indirizzare eventuali azioni. Per realizzare un'indagine Dce si parte dalla definizione di una serie di variabili, cioè di caratteristiche del prodotto o del provvedimento in esame (dette attributi) e dei loro livelli che rappresentano le modalità con cui si manifestano gli attributi.

“Per esempio nel caso di una valutazione di diversi trattamenti disponibili per una malattia, il target può essere il paziente che si trova davanti diverse opzioni terapeutiche” spiega Patrizio Pasqualetti, docente di statistica me-

dica dell'Università La Sapienza di Roma, autore di diversi lavori scientifici condotti con il Dce. "Ogni paziente risponderà a diversi stimoli (choice task) relativi ai possibili trattamenti, che vengono scomposti nelle loro principali componenti (il Dce viene anche chiamato metodo di decomposizione proprio perché un concetto, in questo caso un trattamento, viene scomposto nelle sue componenti). I trattamenti sanitari in genere sono scomponibili in tre grandi categorie: efficacia, effetti collaterali e modalità di somministrazione. A cui si possono aggiungere anche i costi, variabile molto usata all'estero e poco in Italia, considerando che il paziente riceve il trattamento gratuitamente tramite il Servizio sanitario nazionale".

Ciascuno di questi attributi a sua volta si presenta con diversi livelli. Per esempio, l'attributo "rischio di avere la nausea come effetto collaterale" potrebbe presentarsi con tre livelli, cioè con una frequenza del 5%, 10%, 20%. Gli attributi e i livelli vengono stabiliti all'inizio dello studio in base ai dati riportati in letteratura (in genere desunti dai clinical trials) o riferiti all'esperienza clinica. Infine gli attributi e i livelli selezionati vengono combinati in modo da formare una serie di possibili "trattamenti", rappresentativi di tutte le combinazioni possibili. Questi sono quindi inseriti in un questionario e presentati come una sequenza di confronti tra coppie di "trattamenti" tra i quali il rispondente dovrà scegliere quello che ritiene migliore. Attualmente i Dce possono essere effettuati appoggiandosi a piattaforme informatiche che consentono di gestire l'intero processo di coinvolgimento dei target e di raccolta delle risposte completamente da remoto.

IL CASO DEL TRATTAMENTO ANTI-DIABETICO

In un esempio citato da Pasqualetti il Dce è stato utilizzato in ambito dia-



betologico per capire quali fossero le preferenze dei pazienti in merito a diverse classi di farmaci oggi disponibili per ottenere un controllo metabolico soddisfacente del diabete di tipo 2. Le caratteristiche del trattamento (o attributi) inserite nel questionario somministrato al paziente, includevano la capacità di ridurre la glicemia (efficacia); la tempistica della somministrazione, intesa come dosaggio e frequenza di assunzione (modalità di somministrazione); i problemi gastrici e le ipoglicemie (effetti collaterali). Sono stati considerati anche la perdita di peso (un'efficacia secondaria), un possibile aumento di rischio di scompenso cardiaco e il costo della terapia. "In questo caso i trattamenti A e B erano uguali in termini di efficacia, perché permettevano di raggiungere la stessa riduzione di glicemia, ed erano uguali anche le probabilità di andare incontro a problemi di tipo gastrico e a perdita di peso" spiega Pasqualetti. "Il trattamento A aveva però il vantaggio di una modalità di

somministrazione più semplice, perché richiedeva due compresse al giorno anziché tre e comportava anche un minor rischio di scompenso cardiaco. Mentre il trattamento B era preferibile perché associato a un minor numero di episodi di ipoglicemia e costava meno. Il paziente, essendo costretto a scegliere tra questi due trattamenti, deve per forza rinunciare a qualcosa e indicando la sua preferenza automaticamente indica le caratteristiche del prodotto a cui ha dato più peso".

QUANTO SI È DISPOSTI A "PAGARE"

Oltre alle preferenze dell'utente finale, nel questionario vengono raccolte anche altre informazioni, come età, sesso, istruzione etc. che consentono di fare un'analisi più sofisticata utile per interpretare meglio le risposte e segmentare i rispondenti in base a criteri significativi (per esempio le preferenze di un paziente giovane possono essere diverse da quelle di un anziano o quelle di un paziente naïve da quelle di un paziente recidivo e così via). In

Esempio di quesiti sottoposti al paziente in area diabete

Medicine feature	Medicine A	Medicine B
Decrease in average blood sugar level		
Daily dosing schedule		
Chance of stomach problems	23 out of 100 (23%)	23 out of 100 (23%)
Frequency of low blood-sugar episodes	1 – 2 per month (12 – 24 per year)	1 – 2 per year
Weight change	No weight change	No weight change
Increased chance of CHF	0 additional people out of 100	3 additional people out of 100
Personal medicine cost	\$200 per month	\$100 per month
Which medicine would you choose if these were the only two medicines available?	Medicine A	Medicine B
How likely would you be to miss or skip doses of each medicine?	Much more likely to miss or skip doses with Medicine A A little more likely to miss or skip doses with Medicine A Equally likely to miss or skip doses with Medicine A and Medicine B	A little more likely to miss or skip doses with Medicine B Much more likely to miss or skip doses with Medicine A

questo modo grazie all'analisi complessiva sarà possibile identificare e quantificare l'attributo e il livello che "pesa" di più in termini di preferenze e al quale i rispondenti non sono disponibili a rinunciare. È anche possibile mettere in ordine di priorità i vari attributi (con i livelli) ed evidenziare l'algoritmo di scelta per i medici, pazienti, payors etc.

In un altro lavoro citato da Pasqualetti, per esempio, è emerso che tra le variabili di diversi trattamenti terapeutici messi a confronto, gli effetti collaterali avevano più peso rispetto all'efficacia, seguiti dalla modalità di assunzione. "Il Dce permette di capire quali sono le caratteristiche che pesano di più per un paziente e nel dettaglio gli effetti collaterali che fanno più fatica ad essere accettati" continua. "Permette anche di quantificare quanto un paziente è disposto ad accettare un effetto collaterale a patto che il trattamento porti a una maggiore speranza di vita. Un aspetto molto importante in oncologia per esempio".

FAVORIRE L'ADERENZA

Com'è noto, le preferenze dei clini-

ci e dei pazienti, in termini di terapie prescritte e assunte, non sempre coincidono e questa metodologia aiuta il clinico a individuare la terapia "migliore" per il paziente. Il medico potrebbe decidere di prescrivere un medicinale tenendo conto delle preferenze espresse dai pazienti in base all'analisi dei risultati di uno studio Dce che coinvolga entrambe le popolazioni. E questo, come dimostra un'ampia letteratura scientifica, ha un impatto positivo e significativo sull'aderenza che rappresenta un obiettivo comune per il medico, il paziente e anche lo Stato (il payor). "Se il paziente riceve il trattamento da lui stesso scelto, c'è una maggiore probabilità che aderisca alla terapia" conferma Pasqualetti. Lo dimostrano anche i dati emersi da alcuni lavori in cui nei questionari erano state inserite domande in merito, in cui i rispondenti hanno dichiarato che avrebbero probabilmente saltato più dosi del trattamento non scelto. Nei trial clinici l'aderenza è alta perché i pazienti sono seguiti, ma nella vita reale l'aderenza tende a diminuire e anche a essere insufficiente per otte-

nere i benefici clinici delle terapie. Coinvolgere il paziente dandogli la possibilità di esprimere una scelta sulla cura da assumere, potrebbe avere un esito importante proprio in termini di aderenza.

"Anche secondo la dichiarazione Consort (Consolidated Standards of Reporting Trials) elaborata da un gruppo di scienziati, clinici ed editori per migliorare la qualità dei report degli studi clinici randomizzati, si sottolinea, quando si parla di generalizzabilità dei risultati (validità esterna), che le preferenze del paziente andrebbero valorizzate e integrate nella cosiddetta alleanza terapeutica, che potrebbe favorire un migliore rapporto, compliance e consapevolezza dei trattamenti somministrati" aggiunge Pasqualetti.

LE APPLICAZIONI (COVID-19 INCLUSO)

Le applicazioni e le aree terapeutiche in cui negli ultimi tempi è stato utilizzato il Dce sono diverse. L'ambito della medicina interna/medicina generale è che annovera più studi (233), seguito da farmacia e farmacologia



(132) e oncologia (109). Non poteva mancare però anche il Covid-19, area in cui il metodo è usato per valutare il trade off (inteso come rapporto costi/benefici) tra misure di contenimento e diffusione dell'epidemia. Come per esempio valutare il punto di equilibrio tra la riduzione del rischio di essere infettato o di infettare gli altri e le perdite economiche legate al lockdown e alla sua durata. Altre applicazioni invece riguardano il creare consenso su problemi di natura clinica, scientifica o di percorso, utilizzando uno strumento più solido e scientifico rispetto ad altri metodi ampiamente utilizzati (come il Delphi). O ancora definire in maniera condivisa (clinici e pazienti) nuove modalità di accesso e di gestione delle malattie croniche sul territorio a seguito delle problematiche sollevate dalla pandemia Covid. Predisporre nuovi modelli di Quality of Life per il paziente. Infine sviluppare scale psicometriche e indici per valutare/misurare in maniera oggettiva e confrontabile alcuni parametri (ad esempio costruendo una scala psicometrica per valutare l'efficacia dei trattamenti contro la cefalea).

IL FARMACO DEI "SOGNI"

L'idea però non è solamente di confrontare trattamenti già esistenti, ma anche di "crearne" di nuovi – almeno sulla carta – che abbiano le caratteristiche desiderate dagli utilizzatori finali o dai medici prescrittori e che possano anche guidare la scelta delle aziende farmaceutiche. Pasqualetti racconta infatti che quando si costruisce un Dce per via delle numerose combinazioni che si creano (per identificare un prodotto o un servizio definito con quattro attributi ognuno dei quali a tre livelli, si avrebbero 81 ipotetici "scenari" o "trattamenti" diversi), possono comporsi prodotti che non esistono nella realtà, ma sono potenzialmente interessanti per i pazienti e per i clinici. "Quando si capisce quali sono gli attributi importanti l'azienda può orientarsi in quella direzione per sviluppare un farmaco, perché sa già che il paziente o il clinico lo preferiranno" commenta il professore. "Il Dce è una delle tante analisi costi/benefici che però permette anche di trovare combinazioni ideali. O può far emergere che

caratteristiche che i clinici ritengono importanti non lo sono in realtà per i pazienti".

CLINICI E PAYOR

Oltre ai pazienti, utenti finali dell'analisi possono essere anche i clinici, per capire le loro preferenze in termini di prodotti da prescrivere e payor o enti come le agenzie regolatorie che devono decidere sulla rimborsabilità di un trattamento. Ad esempio nel caso di un farmaco oncologico innovativo ma con costi molto elevati è importante conoscere i driver che guidano le scelte del clinico e del paziente, ma anche quelle dei payor che devono stabilire il trade off tra il valore e il miglioramento offerto dal nuovo farmaco e il costo dell'introduzione di questa innovazione e valutarne la sostenibilità economica. Nel 2004 un editoriale pubblicato sul Bmj (Discrete choice experiments in health care) – uno dei primi lavori che parlava del Dce in ambito biomedico – proponeva proprio che il metodo fosse utilizzato anche dal National Institute for Health and Care Excellence (Nice). "L'Aifa stessa potrebbe dare peso alle preferenze del paziente – conclude Pasqualetti – così come un'azienda o un ospedale, che può decidere di optare per un trattamento o un altro". Sbagliato però pensare che il Dce sia contrapposto o alternativo ad altri strumenti oggi usati per indagare le scelte dei pazienti, come i patient-reported outcome (Pro). Lo stesso editoriale del Bmj suggeriva di integrarlo fra quelli già disponibili, come ulteriore metodo per coinvolgere il paziente e capirne le preferenze. ▴

Parole chiave

Statistica, pazienti, aderenza terapeutica, Discrete choice experiment
Aziende/Istituzioni
Università di Roma La Sapienza, Nice, Aifa