

"It's time to listen to the real expert"

# Paziente esperto, da passeggero a co-pilota della ricerca terapeutica?

Una proposta di discussione

Il 25 aprile 2016 un ragazzo di 17 anni affetto da distrofia muscolare di Duchenne guidava la sua carrozzella elettrica nella sala conferenza dove la Food and drug administration (Fda) teneva le audizioni degli esperti incaricati di valutare l'efficacia e la tollerabilità di eteplirsen, un composto sperimentale per il trattamento della sua malattia. Prendendo il microfono davanti a una commissione di esperti e consulenti della Fda, il ragazzo, Austin Leclair, dichiarava: "(questo farmaco) mi ha permesso di mangiare da solo, mi ha dato una possibilità. È tempo di ascoltare i veri esperti"<sup>1</sup>.

Chi sono i veri esperti? I pazienti che hanno sperimentato il farmaco, secondo Austin e una parte crescente delle società. La Fda, dopo aver acquisito la valutazione condotta dagli esperti (che avevano votato 7 a 6 contro la sua efficacia nel trattamento della distrofia muscolare di Duchenne), avrebbe dovuto fornire la propria decisione sulla approvazione di eteplirsen entro il 25 maggio 2016<sup>2</sup>. Tale data è stata posticipata, per poter completare le valutazioni secondo altre prospettive, e oggi Austin è ancora in attesa della valutazione finale della Fda.

Sebbene si tratti di cronaca di questi giorni, questo caso è destinato a fare storia per quanto riguarda il ruolo del paziente nelle decisioni regolatorie dei nuovi farmaci. Per alcuni aspetti, richiama episodi che in Italia hanno alimentato la discussione scientifica e politica negli anni scorsi, quali i casi Stamina e Di Bella. Il fatto che interessi un paese avanzato per quanto riguarda la cultura scientifica e interessi una agenzia quale la Fda rappresenta una assoluta novità.

Nonostante la popolarità dell'espressione "patient centricity", che pone il paziente al centro di ogni decisione che riguarda la sua salute e il numero crescente di progetti e articoli dedicati al nuovo ruolo del paziente nel processo della ricerca sul farmaco (in particolare il suo coinvolgimento attivo nella sperimentazione clinica), le esperienze sono fino ad oggi assai limitate e occasionali<sup>3</sup>. All'adesione ideologica sulla centralità del paziente non è seguito nei fatti l'engagement del paziente, ovvero l'interazione, la collaborazione, la discussione, l'ascolto, la partecipazione.

Per favorire l'engagement del paziente nei processi di ricerca è necessario sia definire con maggior chiarezza i ruoli che il paziente può esercitare sia acquisire consapevolezza sulle modalità con le quali esercitarli.

Allo scopo di meglio definire i possibili ruoli del paziente nelle diverse attività di ricerca sul farmaco, abbiamo utilizzato la matrice Raci per l'assegnazione delle responsabilità<sup>4</sup>, che pone in relazione responsabilità e attività o loro aggregazioni (figura 1).

Da tale analisi emergono almeno tre ruoli con cui il paziente può partecipare al processo di ricerca, in collaborazione o in autonomia rispetto alla ricerca dell'impresa farmaceutica o accademica: paziente informato, paziente esperto, associazione o network di pazienti (tabella I).

Tra questi ruoli, il paziente esperto ha la potenzialità di acquisire nei prossimi anni una rilevanza pari a quella dell'operatore sanitario, in grado di operare sia come soggetto attivo, responsabile di ricerca in gruppi o network di pazienti, sia come consulente della ricerca industriale o accademica per fornire pareri o consigli.

Per tale motivo, diviene necessario definire alcuni aspetti relativi alla definizione operativa, al percorso formativo ed esperienziale, e all'eventuale modalità di riconoscimento o certificazione.

## Definizione

Non esiste a nostra conoscenza una definizione universalmente accettata e condivisa di paziente esperto, bensì differenti definizioni, spesso legate più a uno specifico contesto operativo che a una concezione generale.

Elaborando una proposta inizialmente riferita alla malattia respiratoria<sup>5</sup>, esperto può essere definito il paziente con esperienza della propria malattia (*illness*) ed expertise della patologia (*disease*) dalla quale è interessato. Il termine comprende pertanto un aspetto esperienziale relativo alla propria condizione

Figura 1. Matrice di responsabilità RACI.



Tabella I. Matrice di responsabilità RACI per le attività di R&D alle quali partecipa il paziente.

| Responsible   | Accountable   | Consulted  | Informed                    |
|---|---|--|-----------------------------|
| Condurre studi clinici  | Promuovere la scoperta di farmaci   | Rilevanza degli obiettivi dello studio clinico<br>Fattibilità e razionale del disegno dello studio clinico<br>Partecipazione allo <i>Steering Committee</i> dello studio clinico | Prima di uno studio clinico |
| Sviluppare PROs   | Promuovere la realizzazione di studi clinici  | Valutazione della rilevanza degli endpoint dello studio clinico<br>Rilevanza dei Pro (QoL, preferenze) dello studio clinico  | Durante lo studio clinico   |
| Sviluppare strumenti di misurazione dell'effetto dei farmaci sperimentali   | Promuovere lo sviluppo di app di malattia basate su researchkit nel contesto italiano   | Valutazione dei documenti dello studio clinico (significato, rilevanza, leggibilità)   | Dopo lo studio clinico      |
| Definire le attività prioritarie di ricerca                                 | Raccogliere e allocare fondi ai progetti di ricerca   | Co-elaborazione e valutazione del contenuto e della leggibilità del consenso informato dello studio clinico  |                             |
| Diffondere l'informazione sugli studi clinici in corso                      | Promuovere la cultura della partecipazione alla sperimentazione clinica   | Identificazione delle barriere alla partecipazione allo studio clinico   |                             |
| Partecipare quali autori o co-autori alla pubblicazione degli studi clinici | Promuovere l'empowerment del paziente nella ricerca   | Collaborazione al coinvolgimento attivo e responsabile dei pazienti nello studio clinico   |                             |
| Presentare e diffondere i risultati degli studi realizzati                  | Collaborazione al coinvolgimento attivo e responsabile dei pazienti nella stesura di linee guida sulla ricerca e revisioni sistematiche |  |                             |
|   |   | Gruppi o network di pazienti   | Paziente esperto            |
|   |   |  | Paziente informato          |



Giuseppe Recchia<sup>^</sup>,  
Renza Barbon  
Galluppi\*,  
Stefano Mazzariol<sup>§</sup>,  
Claudio Taranto<sup>°</sup>

<sup>^</sup>Consigliere  
Fondazione Smith Kline;  
\*Presidente Onorario  
Uniamo – Federazione  
Italiana Malattie Rare;  
<sup>§</sup>Paziente esperto Eupati;  
<sup>°</sup>Coordinatore  
Centro studi SIC –  
Sanità In Cifre  
di Senior Italia  
FederAnziani.

e un aspetto “accademico” attraverso il quale il paziente matura una serie di conoscenze, competenze ed esperienze diverse, che possono essere di utilità sia per la gestione della propria malattia sia per aiutare altri pazienti ad acquisire un maggior beneficio dalla terapia e per migliorare la ricerca. Alcune delle competenze che possono qualificare il paziente esperto sono proposte in tabella II, che elabora e amplia la precedente proposta.

Sono stati proposti anche più livelli di expertise, che possono pertanto qualificare in modo differenziato il paziente esperto in relazione a specifici compiti ai quali può essere chiamato<sup>6</sup>.

Il paziente può esercitare la propria attività di consulente nei confronti di soggetti erogatori di assistenza sanitaria, di sponsor profit e no-profit della ricerca o di altri soggetti interessati, sia a livello individuale che collegiale attraverso la partecipazione ad advisory board, remunerata secondo modalità analoghe a quanto avviene per l'operatore sanitario esperto.

### Percorso formativo

Il percorso attraverso il quale il paziente che ha maturato una propria esperienza di malattia acquisisce le conoscenze, competenze ed esperienze in grado di qualificarlo esperto, ovvero la componente “accademica” di tale ruolo, è stata finora oggetto in Italia di alcune esperienze condotte tra gli altri da Uniamo Fimr attraverso il programma *Determinazione Rara*<sup>7</sup>, da Eupati attraverso la *Accademia dei pazienti*<sup>8,9</sup>, da Apmar attraverso il progetto *Scuola per Pazienti Esperti*<sup>10</sup>.

Il percorso formativo o curriculare deve essere ovviamente funzionale a una precisa definizione operativa di paziente esperto. A nostro giudizio, tale percorso deve essere inteso in modo flessibile e aperto, costruito dal paziente stesso in accordo a specifiche indicazioni fornite da associazioni qualificate di pazienti in relazione a una specifica condizione di malattia. Il percorso curriculare può essere realizzato anche in maniera trasversale, non legata a singole branche di patologia, sulla base di offerte formative erogate da diversi provider, tra i quali può in modo legittimo rientrare la impresa farmaceutica quale portatrice di esperienze e conoscenze sulla ricerca, sullo sviluppo e sulla sperimentazione clinica del farmaco.

Come riferimento puramente indicativo, vengono descritte alcune conoscenze, competenze ed esperienze che dovrebbero essere presenti a nostro avviso nel percorso/curriculum formativo ai fini della valutazione o la certificazione del paziente quale esperto (tabella III).

### Certificazione

In relazione alla opportunità di assicurare standard qualitativi adeguati, evitando fenomeni di autoreferenzialità e alla necessità di disporre di criteri obiettivi per la selezione del paziente esperto in relazione a conferimento di incarichi, quali ad esempio la partecipazione ad advisory board, diviene utile disporre di un modello che possa riconoscere le conoscenze, competenze ed esperienze – sia formali che informali – in grado di qualificare un paziente come esperto.

L'idea alla base del riconoscimento dell'apprendimento è mettere a punto sistemi per certificare (cioè verificare e dare valore sociale attraverso il rilascio di un documento formale) quello che la persona ha imparato o ha

Tabella II. Competenze esperienziali e accademiche che definiscono il paziente esperto.

| Esperienziali   | Accademiche  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conoscenza personale della propria malattia (<i>illness</i>) e del suo trattamento.</li> <li>• Formazione come paziente, compresa la auto-gestione della propria malattia.</li> <li>• Relazione collaborativa con il proprio medico di famiglia e con lo specialista di riferimento territoriale.</li> <li>• Partecipazione a incontri locali di pazienti.</li> <li>• Partecipazione (come paziente) a studi clinici / sperimentazioni cliniche terapeutiche.</li> <li>• Partecipazione occasionale come uditore a riunioni di comitati etici.</li> <li>• Partecipazione a Insight Meeting con ricercatori dell'impresa farmaceutica.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conoscenza della patologia (<i>disease</i>) e del suo trattamento.</li> <li>• Formazione sul processo e sulle fasi di ricerca e sviluppo del farmaco.</li> <li>• Formazione sui processi di sperimentazione clinica del farmaco.</li> <li>• Partecipazione alla attività di comitati etici per la sperimentazione clinica.</li> <li>• Formazione accademica come formatore / insegnante.</li> <li>• Acquisizione delle capacità di comunicazione sulla ricerca adattata alla tipologia del proprio interlocutore (pazienti, clinici, media, ecc.).</li> <li>• Partecipazione come formatore / insegnante insieme a operatori sanitari nella formazione del paziente, compresa la auto-gestione, considerando i valori dei pazienti e le priorità dei processi di decisione clinica.</li> <li>• Relazione collaborativa con specialisti accademici.</li> <li>• Responsabilità in associazioni di pazienti.</li> <li>• Partecipazione e coinvolgimento attivo in incontri di pazienti a livello regionale / nazionale / internazionale.</li> <li>• Partecipazione alla pari nel disegno di studi clinici / linee guida.</li> <li>• Partecipazione ad advisory board sulla ricerca con ricercatori dell'impresa farmaceutica.</li> </ul> |

Tabella III. Conoscenze, competenze ed esperienze del percorso formativo per il paziente esperto.

|   |
|---|
| • Partecipazione a corsi di formazione (residenziali, online) sulla ricerca e sviluppo del farmaco.         |
| • Partecipazione a corsi di formazione (residenziali, online) sulla sperimentazione clinica del farmaco.    |
| • Partecipazione a corsi di formazione (residenziali, online) sul significato dei Patient reported outcome. |
| • Partecipazione a una o più sessioni di un comitato etico.   |
| • Partecipazione a un convegno nazionale della associazione di pazienti.                                    |
| • Partecipazione a più incontri locali della associazione di pazienti.                                      |
| • Stage formativi presso centri di ricerca clinica no-profit e profit.                                      |

imparato a fare (cioè il risultato), indipendentemente dalle modalità utilizzate (cioè dal percorso di apprendimento seguito)<sup>11</sup>.

La certificazione dell'apprendimento non formale e informale risponde al diritto di ogni persona di vedere riconosciuti i propri apprendimenti, comunque acquisiti e facilita la valorizzazione e lo sviluppo del capitale umano, poiché rende esplicito e dà dignità all'apprendimento, permettendone così l'ulteriore sviluppo e l'integrazione con l'apprendimento formale.

La credibilità delle certificazioni dipende dalle organizzazioni che le emettono: la qualificazione degli organismi di certificazione viene indicata con il termine “accreditamento”. La definizione dei criteri sulla base dei quali viene condotta questa verifica dovrebbe essere indicata da una o più associazioni di pazienti di riferimento.

Oltre alla certificazione di terza parte esistono altre due tipologie di valutazione della conformità di un prodotto/servizio a una norma: quella di prima e di seconda parte. Una valutazione di prima parte è una valutazione della conformità eseguita dalla stessa persona o organizzazione che fornisce

l'oggetto della valutazione e si tratta di una autodichiarazione. Una valutazione di seconda parte è invece eseguita da una persona o da un'organizzazione che ha un interesse da utilizzatore per l'oggetto della valutazione: è dunque la prassi di un cliente che intende verificare la rispondenza del prodotto del proprio fornitore alle specifiche richieste.

### Conclusioni

Il rapporto stretto e sinergico tra pazienti, partner pubblici e privati è condizione oggi fondamentale per garantire la ricerca necessaria per scoprire la nuova generazione di farmaci in grado di fornire risposta ai pazienti, interessati dalle migliaia di malattie ancora senza terapia adeguata.

Il paziente esperto rappresenta oggi un ruolo nuovo per la ricerca, l'evoluzione del quale rappresenta una occasione da cogliere per promuovere una nuova fase di sviluppo della ricerca collaborativa nel nostro Paese. Sottoponiamo questa proposta alla discussione pubblica, con il fine di acquisire contributi che permettano di elaborare un modello operativo da condividere con tutte le parti interessate e da applicare in tutte le occasioni di ricerca. ►

1. David Crow. Power to the patients? Financial Times 23 May 2016
2. The FDA vs. Austin Leclair. The Wall Street Journal, 21.4.2016 <http://www.wsj.com/articles/the-fda-vs-austin-leclair-1461281386#>
3. Neha Shankar Sharma. Patient centric approach for clinical trials: Current trend and new opportunities. *Perspect Clin Res* 2015;6:134-8.
4. Mike Jacka, Paulette Keller. *Business Process Mapping: Improving Customer Satisfaction*. John Wiley and Sons, 2009.
5. Jean-Francois Cordier. The expert patient: towards a novel definition. *Eur Respir J* 2014;44:853-7.
6. Renza Barbon Galluppi. “Il coinvolgimento dei pazienti e dei loro familiari nelle sperimentazioni cliniche: da passeggeri a co-pilota” in “Ricerca indipendente in Italia nell'era del Regolamento europeo 2017: quale evoluzione per un nuovo sviluppo?” Convegno AFI – Telethon, Milano 10 dicembre 2015.
7. Uniamo – FIMR onlus. *Determinazione Rara*. <http://www.uniamo.org/en/progetti/determinazione-rara>
8. Eupati - Accademia europea dei pazienti. Come vengono sviluppati i farmaci, dalla A alla Z. Formazione del paziente! <https://www.eupati.eu/it/>
9. Shraddha Chakradhar. Training on trials: patients taught the language of drug development. *Nature Medicine* 2015; 21: 209-10.
10. Apmar. Empowerment del Paziente: progetto “Scuola per pazienti esperti”. <http://www.apmar.it/informazioni/attivita-dell-associazione/item/empowerment-del-paziente-progetto-scuola-per-pazienti-esperti>
11. Le linee guida europee sulla validazione dell'apprendimento non formale e informale <http://www.orientamento.it/indice/perche-e-come-certificare-l-apprendimento-non-formale-e-informale/>