

Orientamento per il coinvolgimento dei pazienti nella revisione etica di studi clinici

Principi sovrastanti al coinvolgimento dei pazienti nell'intero processo di ricerca e sviluppo dei farmaci

L'Accademia europea dei pazienti (EUPATI) è un progetto dell'Iniziativa paneuropea per i farmaci innovativi (Innovative Medicines Initiative, IMI) composto da 33 organizzazioni con partner che vanno da organizzazioni dei pazienti, università, organizzazioni no-profit ad aziende farmaceutiche. In EUPATI il termine "paziente" si riferisce a tutti i gruppi demografici in tutti i disturbi. EUPATI non si concentra su problemi o terapie specifici per una malattia, ma sul processo di sviluppo dei farmaci in generale. Informazioni relative a indicazioni, età o a trattamenti specifici con farmaci vanno al di là degli obiettivi di EUPATI e sono di competenza degli operatori sanitari nonché delle organizzazioni dei pazienti. Per approfondire visita eupati.eu/.

La grande maggioranza degli esperti coinvolti nello sviluppo e nella valutazione dei farmaci sono scienziati che lavorano sia

nel settore privato che pubblico. Vi è un bisogno crescente di attingere alle conoscenze e alle esperienze dei pazienti al fine di comprendere cosa significa vivere con un particolare disturbo, in che modo la terapia viene somministrata e l'uso quotidiano dei farmaci. Queste opinioni contribuiscono a migliorare la scoperta, lo sviluppo e la valutazione di nuovi farmaci efficaci.

L'interazione strutturata tra pazienti di tutti i gruppi di età e condizioni, i loro rappresentanti e altre parti in causa è necessaria e consente lo scambio d'informazioni e un dialogo costruttivo a livello nazionale ed europeo dove i punti di vista degli utilizzatori dei farmaci possono e devono essere presi in considerazione. È importante prendere in considerazione che i sistemi sanitari nonché le pratiche e le normative possono differire.

Raccomandiamo la cooperazione e la partnership stretta tra le varie parti in causa incluse le organizzazioni degli operatori sanitari, organizzazioni di ricerca a contratto, organizzazioni di pazienti e di consumatori*, accademia, società scientifiche e accademiche, enti di regolamentazione, organismi di valutazione delle tecnologie sanitarie (health technology assessment, HTA) e l'industria farmaceutica. L'esperienza ad oggi dimostra che il coinvolgimento dei pazienti ha avuto come esito una maggiore trasparenza, fiducia e rispetto reciproco tra loro e altri portatori d'interesse. È riconosciuto che il contributo dei pazienti alla scoperta, sviluppo e valutazione dei farmaci arricchisce la qualità delle evidenze e delle opinioni disponibili.[1]

I codici esistenti di comportamento per il coinvolgimento dei pazienti con le varie parti in causa non coprono in modo esaustivo l'intera portata della ricerca e dello sviluppo (research and development, R&D). I documenti di orientamento di EUPATI hanno lo scopo di supportare l'integrazione del coinvolgimento dei pazienti nell'intero processo di ricerca e sviluppo dei farmaci.

Questi documenti di orientamento non hanno come fine di essere prescrittivi e non daranno suggerimenti dettagliati passo passo.

EUPATI ha sviluppato questi documenti di orientamento per tutte le parti in causa che hanno come obiettivo quello di interagire coi pazienti nella ricerca e nello sviluppo dei farmaci (R&D). Gli utenti possono deviare da tale orientamento secondo specifiche circostanze, normative nazionali o le necessità esclusive di ciascuna interazione. Quest'orientamento deve essere adattato a requisiti individuali utilizzando il miglior giudizio professionale.

Vi sono quattro diversi documenti di orientamento che si occupano del coinvolgimento dei pazienti nei seguenti campi:

- R&D dei farmaci condotto dall'industria farmaceutica
- Comitati etici
- Autorità di regolamentazione
- Valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA)

Ciascun orientamento suggerisce aree in cui al momento vi sono opportunità per il coinvolgimento dei pazienti. Quest'orientamento deve essere periodicamente rivisto e revisionato per rifletterne l'evoluzione.

Quest'orientamento si occupa del coinvolgimento dei pazienti nella revisione etica di studi clinici.

I seguenti valori sono riconosciuti nell'orientamento e hanno lavorato in direzione dell'adozione delle pratiche di lavoro suggerite (sezione 8). I valori sono i seguenti:

Importanza	I pazienti dispongono di conoscenze, prospettive ed esperienze che sono uniche e contribuiscono a decisioni etiche.
------------	---

Imparzialità	I pazienti hanno gli stessi diritti nel contribuire alla revisione etica di studi clinici delle altre parti in causa e hanno accesso a conoscenze ed esperienze che permettono un coinvolgimento efficace.
Equità	Il coinvolgimento dei pazienti nel processo di revisione etica contribuisce all'equità tramite la ricerca della comprensione dei diversi bisogni dei pazienti con particolari problemi sanitari, in equilibrio rispetto alle esigenze dell'industria.
Costruzione di competenze	I processi di coinvolgimento dei pazienti affrontano gli ostacoli al coinvolgimento dei pazienti nella revisione etica e costruiscono competenze affinché pazienti e comitati etici lavorino insieme.

Tutto l'orientamento successivamente sviluppato deve essere allineato alla normativa nazionale esistente che si occupa delle interazioni come dichiarato nei quattro documenti di orientamento di EUPATI.

Dichiarazione di limitazione di responsabilità

EUPATI ha sviluppato questo documento di orientamento per tutte le parti in causa che hanno come obiettivo quello di interagire coi pazienti nella ricerca e nello sviluppo dei farmaci (R&D) in tutto il ciclo di vita di R&D dei farmaci.

Questi documenti di orientamento non hanno come fine di essere prescrittivi e non daranno suggerimenti dettagliati passo passo. Tale orientamento deve essere utilizzato secondo specifiche circostanze, normative nazionali o le necessità esclusive di ciascuna interazione. Quest'orientamento deve essere adattato a requisiti individuali utilizzando il miglior giudizio professionale.

Dove questo orientamento offre consigli su problemi legali, non è offerto come definitiva interpretazione legale e non è sostitutivo di una consulenza legale formale. Se è necessaria una consulenza formale, le parti interessate devono consultare il rispettivo dipartimento di affari legali se disponibile o ricercare consulenza legale da parte di fonti competenti.

EUPATI non sarà in alcun caso responsabile di eventuali risultati di qualsiasi natura originati dall'uso di tale orientamento.

Il progetto dell'Accademia Europea dei pazienti per l'innovazione terapeutica (EUPATI) ha ricevuto supporto dall'Impresa congiunta dell'Iniziativa in materia di medicinali innovativi secondo l'accordo n° 115334, le cui risorse sono costituite da contributi finanziari da parte del Settimo programma quadro dell'Unione Europea (FP7/2007-2013) e delle aziende della Federazione europea delle associazioni dell'industria farmaceutica (European Federation of Pharmaceutical Industry Associations, EFPIA).

Introduzione al coinvolgimento dei pazienti nella revisione etica

Al fine di assicurare per i pazienti benefici ottimali da un nuovo farmaco e il risultante successo commerciale, le aziende

farmaceutiche focalizzano la selezione di composti da sviluppare e la definizione di outcome importanti di ricerca attorno ai bisogni dei pazienti con la rispettiva malattia. La "centralità del paziente" sta evolvendo rapidamente ed è un elemento sempre più importante dei modelli di business delle aziende farmaceutiche. Richiede nuove strategie, nuove strutture organizzative e un cambiamento culturale nell'intero settore farmaceutico. Richiede partnership con pazienti esperti che siano capaci di fornire consigli sul valore dei trattamenti e su quali outcome sanitari siano importanti per i pazienti. Tuttavia, il concetto di centralità del paziente è importante anche per altre parti in causa nel processo di sviluppo dei farmaci, specialmente per i comitati di ricerca che operano per la tutela dei pazienti negli studi clinici.

Un buon disegno di studio clinico è corretto sia dal punto di vista etico che da quello scientifico. Le decisioni relative al disegno comprendono l'eventualità che il nuovo farmaco sia da confrontare o meno con un altro farmaco o un placebo, il modo in cui i partecipanti devono essere selezionati, e che tipi di test e valutazioni devono essere svolti (e con quale frequenza). Il rischio di effetti collaterali potenzialmente nocivi deve essere bilanciato dai potenziali benefici per i pazienti che ne prendono parte, come accesso precoce a un nuovo farmaco, diagnostica e supervisione più intense, e la possibilità di contribuire allo sviluppo di nuovi trattamenti per altri pazienti con la stessa malattia. I giudizi dei pazienti circa tali rischi e benefici potrebbero essere differenti da quelli dei ricercatori: ad esempio, secondo la gravità della malattia in questione, potrebbero essere preparati a correre rischi maggiori riguardo a potenziali effetti collaterali. Nella pratica odierna, il coinvolgimento dei pazienti in tali decisioni non è standard, né in studi clinici avviati da aziende farmaceutiche o biotecnologiche né in quelli avviati da istituzioni accademiche.

Gli studi clinici sono soggetti a un quadro normativo molto

rigoroso. Prima che uno studio clinico possa iniziare, ha bisogno dell'approvazione da parte dell'autorità competente, la quale deve assicurare che siano soddisfatte tutte le condizioni legali, che lo studio sia corretto dal punto di vista scientifico, che il farmaco dello studio sia di provata qualità e sicuro sulla base di evidenze precliniche e – se disponibili – evidenze cliniche precedenti, e che vi sia un equilibrio favorevole tra benefici e rischi attesi. In parallelo alla verifica da parte dell'autorità nazionale competente, uno o più comitati etici di ricerca multidisciplinari rivedono il protocollo di studio e i documenti correlati al fine di salvaguardare i partecipanti dello studio. Assicurano che le informazioni per i pazienti siano esaustive e comprensibili. Valutano l'equilibrio tra benefici e rischi, garantiscono che l'equilibrio sia accettabile e che lo studio sia scientificamente importante per i pazienti con la malattia in questione.

Nella maggioranza dei paesi europei il coinvolgimento di pazienti, prestatori di cure e rappresentanti dei pazienti nella revisione etica e scientifica di studi clinici è marginale o nullo. Nella normativa nazionale della maggioranza dei paesi europei nonché nel nuovo regolamento dell'UE sugli studi clinici (regolamento 536/2014), il coinvolgimento dei pazienti nella definizione delle condizioni etiche per studi clinici e nella revisione fornita da comitati etici non viene definito chiaramente. Il regolamento afferma: "Gli Stati membri, nello stabilire l'organismo o gli organismi appropriati (vale a dire, comitati etici) coinvolti nella valutazione delle domande, devono assicurare la partecipazione di persone non addette ai lavori, in particolare pazienti oppure organizzazioni di pazienti".[2]

Mentre il coinvolgimento dei pazienti in ricerca e sviluppo (research and development, R&D) è un concetto sempre più accettato nell'industria farmaceutica e biotecnologica, il coinvolgimento dei pazienti nei comitati etici è molto

dibattuto. I comitati etici sono gruppi consultivi di esperti che forniscono consigli sull'accettabilità etica di progetti di ricerca svolti in esseri umani. Hanno un obbligo verso il pubblico di proteggere i partecipanti alla ricerca. Al fine di soddisfare tali obblighi, i membri dei comitati etici devono essere indipendenti, oggettivi e competenti in tematiche scientifiche, etiche e metodologiche. Si ritiene che l'inclusione di un membro laico supporti tale neutralità e ampli l'ambito della raccomandazione. L'aggiunta di pazienti come membri di un comitato etico significa un mutamento di paradigma: il paziente, che rappresenta coloro che alla fine beneficeranno dalla ricerca e siede al tavolo, può – come parte interessata – sovrastimare il beneficio o sottostimare i rischi della partecipazione a uno studio. Tuttavia, è probabile che le considerazioni sottostanti al concetto di “centralità del paziente” in R&D si possano applicare anche in questo caso: l'outcome può essere migliorato se la parte interessata può fornire il suo input di esperto. Vi è la necessità di un orientamento generalmente accettato che delinea le condizioni per la collaborazione di comitati etici e pazienti nella revisione etica.

Scopo

Tale orientamento è stato sviluppato dall'Accademia europea dei pazienti per l'innovazione terapeutica (EUPATI) per tutti i portatori d'interesse nello sviluppo dei farmaci coinvolti nella revisione etica di progetti di ricerca clinica, con particolare enfasi su comitati etici di ricerca e pazienti/prestatori di cure o rappresentanti dei pazienti che forniscano le opinioni dei pazienti.

Quest'orientamento si occupa del coinvolgimento dei pazienti nella revisione etica di studi clinici. Durante ciascuna fase dello studio clinico devono essere considerati aspetti etici, dalla definizione delle domande della ricerca e delle

condizioni di protocollo, alla preparazione del consenso informato, alla revisione etica da parte di comitati etici e alla comunicazione dei risultati di studio al pubblico. Vedere Figura 1 e 2. Quest'orientamento si occupa del coinvolgimento dei pazienti in ognuna di tali fasi, sebbene enfasi particolare sia data al coinvolgimento dei pazienti nei comitati etici di ricerca.

Tale orientamento si basa sulle discussioni e sulle conclusioni derivati da un dibattito in occasione di una tavola rotonda tra molteplici parti in causa e da un webinar sul coinvolgimento dei pazienti organizzato da EUPATI, da contributi di comitati etici nazionali, consultazioni nell'ambito del consorzio EUPATI e un ampio processo di consultazione esterna.

Definizione di "paziente"

Il termine "paziente" viene spesso utilizzato come termine generale, impreciso, che non riflette i diversi tipi di input ed esperienze richieste da pazienti, difensori dei pazienti e organizzazioni dei pazienti in diversi processi collaborativi.

Al fine di chiarire la terminologia per ruoli potenziali dell'interazione dei pazienti presentati in questi e altri documenti di orientamento di EUPATI, utilizziamo il termine "paziente" per coprire le seguenti definizioni:

- I "pazienti singoli" sono persone con esperienza personale di vita con una malattia. Possono o non possono possedere conoscenze tecniche riguardo a R&D o ai processi di regolamentazione, ma il loro ruolo principale è di contribuire con l'esperienza soggettiva personale della malattia e del trattamento.
- I "prestatori di cure" sono persone che assistono pazienti singoli, come familiari nonché aiutanti

volontari o pagati.

- I "difensori dei pazienti " sono persone che hanno osservazioni ed esperienza in relazione al supporto di una più grande popolazione di pazienti che vivono con una malattia specifica. Possono o non possono essere affiliati a un'organizzazione.
- I "rappresentanti di organizzazioni dei pazienti" sono persone autorizzate a rappresentare ed esprimere punti di vista collettivi di un'organizzazione di pazienti su un problema o su un'area patologica specifica.
- I "pazienti esperti", oltre ad avere competenze su una specifica malattia, hanno le conoscenze tecniche in R&D e/o affari normativi tramite formazione o esperienze, ad esempio membri di EUPATI che sono stati formati da EUPATI sull'intero spettro di R&D dei farmaci.

Possono esservi riserve sul coinvolgimento di singoli pazienti in attività di collaborazione con portatori d'interesse per il motivo che il loro input è soggettivo e aperto a critica. Tuttavia, EUPATI, in linea con gli enti di regolamentazione, istilla il valore dell'equità non escludendo il coinvolgimento di singoli. È necessario che venga lasciato alla discrezione dell'organizzazione/delle organizzazioni che avviano l'interazione la scelta della rappresentanza più adeguata di pazienti nei termini di quale tipo di paziente e per quale attività (vedere sezione 7). Dove un paziente singolo sarà impegnato, si suggerisce che le relative organizzazioni dei pazienti, dove ne esiste una, siano informate e/o consultate al fine di fornire supporto e/o consiglio.

Il tipo di input e mandato della persona interessata deve essere concordato in eventuali processi collaborativi precedenti il coinvolgimento.

Stato attuale del coinvolgimento dei pazienti nella revisione etica

Esempi di migliori pratiche hanno mostrato che il coinvolgimento dei pazienti nelle considerazioni etiche concernenti gli studi clinici nelle fasi iniziali come il disegno dello studio e la preparazione del protocollo può essere di beneficio per rafforzare la consapevolezza riguardo a problemi etici nel progetto di ricerca. Il coinvolgimento a questo stadio può garantire che la focalizzazione sul paziente sia massimizzata e che gli outcome da misurare siano importanti per i pazienti. L'orientamento su tale interazione viene fornito dall'"Orientamento di EUPATI sul coinvolgimento dei pazienti nell'R&D condotto dall'industria".[3] In modo simile, negli studi clinici realizzati da università, pazienti esperti potrebbero fornire raccomandazioni significative.

Al momento della revisione etica dello studio clinico da parte del comitato etico, sono stati decisi i dettagli del protocollo. Gli aspetti su cui si focalizza tale revisione sono l'accettabilità dello specifico equilibrio benefici-rischi, gli elementi di tutela del paziente e i requisiti del centro di ricerca nonché le informazioni per i pazienti durante il processo di consenso informato, esaminati da parte di membri del comitato etico che portano le rispettive competenze. L'aggiunta della specifica esperienza dei pazienti può essere un importante ampliamento della competenza di un comitato.

Mentre la partecipazione di almeno un membro laico in comitati etici è una pratica che avviene da tempo e di valore indiscusso, il tipo e l'entità del coinvolgimento dei pazienti varia ampiamente tra - e persino entro - Stati membri europei. In alcuni paesi la rappresentanza di pazienti è richiesta per

legge e le condizioni sono definite chiaramente. In altri paesi, singoli comitati etici stanno appena iniziando a implementare il coinvolgimento dei pazienti entro il quadro della flessibilità dei loro statuti riguardo alla composizione dei comitati poiché la legge lascia al comitato decidere se coinvolgere un membro laico o un rappresentante dei pazienti. La diversità tra pratiche esiste per le seguenti ragioni:

- Sebbene vi sia un apprezzamento del beneficio del coinvolgimento dei pazienti, non esiste alcun accordo riguardante il ruolo e il profilo di paziente più adatto: paziente esperto, difensore dei pazienti, rappresentante di un'organizzazione dei pazienti o paziente singolo.
- L'individuazione di pazienti che desiderano contribuire alla revisione etica è una sfida per i comitati etici e questo è il caso in tutta Europa. Non vi è un processo di abbinamento stabilito.
- Il coinvolgimento dei pazienti con malattie specifiche può essere difficoltoso dal punto di vista logistico, mentre il coinvolgimento dei pazienti che effettuino consulenze su tutti i tipi di malattia richiede un livello di conoscenze al di là della loro personale malattia.
- Vi è disaccordo riguardo al modo in cui i pazienti con una particolare malattia possono e desiderano essere rappresentanti per altri pazienti con questa malattia, e se vi sia una potenzialità di distorsione a causa del loro interesse personale. L'indipendenza di rappresentanti appartenenti a organizzazioni dei pazienti è stata messa in dubbio per il fatto che il loro interesse personale e il loro supporto finanziario da parte dell'industria farmaceutica potrebbero portare a conflitti d'interesse.
- La competenza a livello paneuropeo di pazienti esperti adatti è attualmente scarsa.

Fino ad oggi un numero limitato di organizzazioni di pazienti ha deciso di fare sforzi per identificare e formare membri singoli per un ruolo con contributi importanti nella revisione etica e specificamente in un comitato etico.

Dal 2018, l'approvazione e la conduzione di studi clinici saranno governate dal Regolamento europeo sugli studi clinici 536/2014. Il coinvolgimento di pazienti nel processo di revisione etica non è stipulato in tale regolamento, sebbene la normativa affermi che membri laici, in particolare pazienti o organizzazioni di pazienti, debbano essere coinvolti nella valutazione della richiesta di autorizzazione dello studio clinico. Il processo di valutazione e la costituzione degli organismi di valutazione (autorità nazionali competenti e comitati etici) sono soggetti alla normativa nazionale, conseguentemente il coinvolgimento dei pazienti nel processo di revisione etica continuerà a variare da paese a paese.

La tempistica e la natura del coinvolgimento dei pazienti nella revisione etica

I pazienti possono essere coinvolti nella revisione etica di studi clinici in diversi punti temporali (sezione 4):

- Fase di concetto della sperimentazione (gestita da sponsor commerciali o accademici)
- Fase di disegno della sperimentazione (gestita da sponsor commerciali o accademici)
- Fase di revisione etica (gestita da un comitato etico/comitati etici)
- Dopo la fine della sperimentazione (gestita da sponsor commerciali o accademici)

Nella Fase di concetto della sperimentazione pazienti esperti

possono dare raccomandazioni su aspetti etici della sperimentazione stessa come:

- valutazione dei dati preclinici e/o evidenze di background;
- domande sulla ricerca, ad es. per indicazioni specifiche, popolazioni di pazienti ecc.;
- definizione degli obiettivi dello studio per garantire la sua importanza per i pazienti;
- criteri d'inclusione di esclusione dei partecipanti allo studio;
- endpoint accettabili/importanti;
- l'idoneità di misurazioni e di valutazioni, ad es. questionari sulla qualità della vita e outcome riferiti dal paziente;
- i comparatori (placebo o comparatore attivo) e la loro accettabilità per i partecipanti
- livelli di rischio accettabili: i pazienti potrebbero avere un'opinione specifica sul livello di rischio che sono pronti ad accettare.

Raccomandiamo che i pazienti esperti debbano essere coinvolti nella Fase di concetto della sperimentazione - che uno studio sia svolto da un'azienda o da un centro accademico - per ottimizzare il valore scientifico della sperimentazione e la sua fattibilità.

Nella Fase di disegno della sperimentazione pazienti esperti possono dare raccomandazioni sulle specifiche dello studio clinico che devono essere definite in modo tale che:

- un numero adatto di partecipanti possa essere arruolato in un periodo di tempo accettabile;
- i benefici della partecipazione a uno studio superino i rischi incorsi;
- il carico per i partecipanti sia accettabile;
- la terapia fornita ai partecipanti sia adeguata;
- la somministrazione del farmaco dello studio sia quanto

- più affidabile possibile;
- le misurazioni e le valutazioni siano pratiche, accettabili per i partecipanti e affidabili;
- i pazienti saranno informati dei risultati dello studio, anche se interrotto anticipatamente;
- le comunità dove lo studio è effettuato trarranno benefici dai suoi risultati.

Sebbene i pazienti possano fornire opinioni valide in molti altri aspetti, un'area tipica di coinvolgimento dei pazienti in questa fase è lo sviluppo del processo di consenso informato, inclusa la preparazione del foglio informativo per i pazienti e del modulo di consenso informato. Le opinioni da parte del tipo di paziente per cui questi documenti sono sviluppati può migliorare la loro leggibilità, facilità d'uso e completezza.

Raccomandiamo che i pazienti esperti debbano essere coinvolti nella Fase di concetto della sperimentazione, sia che uno studio venga sponsorizzato da un'azienda o da un centro accademico, al fine di supportare l'accettabilità delle condizioni dello studio per i partecipanti e l'importanza dei suoi risultati per la rispettiva comunità di pazienti.

Nella Fase di revisione etica, effettuata da uno o più comitati etici, pazienti esperti o difensori dei pazienti possono fornire importanti opinioni riguardo agli elementi descritti sopra. Inoltre, i pazienti possono dare raccomandazioni su condizioni locali per lo studio come:

- valutazione dell'equilibrio benefici-rischi;
- equità dei criteri d'inclusione e di esclusione;
- idoneità della copertura della responsabilità civile del paziente (assicurazione);
- misure di protezione dei dati;
- potenziali conflitti d'interesse;
- leggibilità e accettabilità della documentazione del consenso informato;

- prevenzione di incentivi indebiti, ad esempio garantendo che le commissioni o le spese di viaggio dei pazienti siano appropriate;
- le modalità con cui le organizzazioni dei pazienti possono contribuire ai processi di informazione e arruolamento dei pazienti.

Raccomandiamo che i pazienti esperti, i rappresentanti delle organizzazioni dei pazienti o i difensori dei pazienti che sono a conoscenza di come si vive con la malattia in questione debbano essere coinvolti nella revisione di studi clinici fornita da comitati etici, al fine di supportare la protezione ottimale della partecipazione allo studio.

Gli sponsor a volte coinvolgono i pazienti in comunicazione con i partecipanti allo studio dopo la fine della sperimentazione, ma ciò è risultato molto limitato nel passato. Secondo il nuovo regolamento sugli studi clinici, tuttavia, i risultati di ciascun studio clinico dovranno essere comunicati in un sommario pubblico, per garantirne la trasparenza e per riconoscere il contributo della comunità dei pazienti allo studio. L'input dei pazienti per i sommari pubblici sarà fondamentale per assicurare che siano adatti e leggibili per i pazienti.

Raccomandiamo che gli sponsor commerciali/accademici coinvolgano pazienti esperti o rappresentanti delle organizzazioni dei pazienti, che conoscono la malattia in questione, nello sviluppo di sommari pubblici al fine di assicurare che siano imparziali, adattabili e leggibili per i pazienti.

Aspetti pratici del

coinvolgimento dei pazienti nei comitati etici

La normativa nazionale delinea la costituzione, l'organizzazione e le responsabilità dei comitati etici, e riflette i ruoli di diversi tipi di comitati etici nella protezione dei partecipanti allo studio e nell'integrità della ricerca.

Nell'ambito dei comitati etici possono essere considerati diversi ruoli per i pazienti:

- Membro effettivo di un comitato etico con diritti e obblighi uguali agli altri membri
- Revisore pari esterno che fornisce raccomandazioni ai membri del comitato etico prima del loro incontro relativo alla revisione.

Il processo specifico per la selezione dei membri di un comitato etico varia tra paesi e viene definito dalla normativa nazionale, da organismi professionali responsabili o dalle rispettive procedure operative standard del comitato etico.

Livello di competenza dei pazienti

I comitati etici devono prendere una decisione ragionata sul livello di competenze attese da parte del/i proprio/i paziente/i membro/i:

- I "pazienti singoli" con la malattia in questione, i genitori o i prestatori di cure di tali pazienti possono fornire valide opinioni in relazione al foglio informativo per il paziente e al modulo di consenso/assenso informato con un punto di vista esterno e possono fare commenti su aspetti dello studio che

influenzeranno la qualità della vita e il carico per i partecipanti. Tuttavia, dopo alcuni mesi di esperienze, potrebbero non essere più inesperti in fatto di ricerca e si ritiene che ciò possa avere un impatto sul valore delle loro opinioni. Può essere difficile per pazienti che non hanno esperienza di ricerca prendere parte a dibattiti su altri argomenti etici che comprendono una complessità scientifica e/o metodologica. I contributi dei pazienti senza esperienze di ricerca e della malattia in questione potrebbero essere ritenuti paragonabili a quelli di persone comuni.

- I "difensori dei pazienti" hanno una conoscenza approfondita della vita con la malattia a partire dalla loro esperienza e potrebbero avere un certo livello di comprensione della ricerca e dello sviluppo dei farmaci per questa malattia. Con ciascun progetto di revisione etica, essi acquisiscono esperienze aggiuntive. La rappresentatività del loro consiglio, tuttavia, potrebbe essere limitata dalla mancanza di conoscenze approfondite al di là del proprio caso e forse di pochi altri. Il loro contributo alla revisione etica degli studi per altre malattie sarà limitato alla prospettiva generale di un paziente.
- I "rappresentanti di organizzazioni dei pazienti" sono pazienti affetti dalla malattia in questione e/o impegnati attivamente in un'importante organizzazione dei pazienti e sono esposti all'esperienza di malattia di molti individui. Sono esperti riguardo alle necessità, ai desideri e alle opinioni di questa comunità e quindi saranno relativamente rappresentativi. Dato che le organizzazioni dei pazienti esistono per supportare i loro membri e per fare lobby per i propri interessi, è importante garantire che il rappresentante delle organizzazioni di pazienti nel comitato etico sia consapevole del proprio obbligo a fornire una

raccomandazione imparziale. Il loro contributo a una revisione etica degli studi per altre malattie sarà limitato alla prospettiva generale di un'organizzazione di pazienti.

- I "pazienti esperti" (ad es. membri di EUPATI) hanno un'esperienza personale di vita con la malattia e/o la conoscenza combinata di lavoro con membri della loro organizzazione di pazienti. Inoltre, hanno una comprensione esaustiva di tutti gli aspetti del processo di sviluppo dei farmaci, e possono partecipare attivamente in tutti gli aspetti del dibattito etico allo stesso livello di altri membri del comitato etico. Non partecipano a un comitato etico in un ruolo di rappresentanza ma hanno molta più esposizione ad altri casi grazie alle loro attività nella rispettiva organizzazione dei pazienti. Il loro contributo a una revisione etica degli studi per altre malattie potrebbe anche avere un valore per la loro conoscenza di R&D.

Raccomandiamo che i pazienti esperti, i difensori dei pazienti o i rappresentanti delle organizzazioni dei pazienti, che sono a conoscenza della vita con la malattia in questione, debbano essere coinvolti nel lavoro dei comitati etici di ricerca, preferibilmente come membro effettivo, al fine di estendere il proprio input al di là dello sviluppo del foglio informativo per il paziente e del modulo di consenso informato.

Individuazione di pazienti di supporto e di comitati etici interessati

I comitati etici segnalano che è difficile individuare pazienti che siano desiderosi di partecipare, e in particolare individuare pazienti con il livello atteso di competenza. Il coinvolgimento di un rappresentante dei pazienti "generico"

che revisioni studi per tutti i tipi di malattie rende più facile l'individuazione dei pazienti membri ma ciò ha svantaggi come descritto sopra. L'identificazione di pazienti membri per malattie specifiche e il loro invito a degli incontri di un comitato etico può essere una sfida logistica. Tuttavia, i pazienti possono partecipare a incontri di un comitato etico per teleconferenza o conferenza web. In alternativa, ai pazienti può essere chiesto di fornire i loro commenti scritti prima di un incontro di un comitato etico ma ciò significa che l'impatto dei pazienti sul dibattito etico durante l'incontro viene a mancare.

È disponibile un numero di opzioni affinché i comitati etici identifichino i pazienti interessati e affinché essi partecipino a un comitato etico:

- I comitati etici possono stabilire una collaborazione e consentire opportunità di formazione riguardo alla revisione etica con organizzazioni (di riferimento) di pazienti.
- Pubblicità
- Uso di contatti esistenti
- Domande non sollecitate da parte di pazienti
- Supporto allo sviluppo di una piattaforma di abbinamento a livello nazionale congiuntamente a sponsor accademici e commerciali al fine di facilitare la collaborazione con pazienti interessati affetti da diverse malattie e aventi differenti livelli di competenze.

Raccomandiamo che i singoli comitati etici sviluppino un database di pazienti desiderosi di partecipare al processo di revisione etica e incoraggiamo i comitati etici a unire le forze per stabilire un database congiunto, ad es. a livello nazionale o regionale.

Raccomandiamo che le organizzazioni di pazienti creino un database di membri interessati e formati nella revisione etica di studi clinici. Le organizzazioni di pazienti devono

comunicare l'esistenza di questo database ai comitati etici nazionali.

Condizioni per il coinvolgimento del paziente in comitati etici

Le condizioni per il coinvolgimento dei pazienti nel lavoro di un comitato etico devono essere comunicate a pazienti o rappresentanti dei pazienti interessati al fine di assicurare una collaborazione fluida ed efficiente.

Accordo scritto

Un accordo scritto deve essere firmato da entrambe le parti contenente una descrizione chiara del ruolo del paziente nel processo di revisione etica. L'accordo deve specificare le condizioni legali e normative, le procedure di lavoro, le regole di base e le procedure di risoluzione dei conflitti, le frequenze d'interazione, gli obblighi reciproci inclusi la riservatezza, la copertura (assicurativa) per la responsabilità civile, i requisiti in fatto di risorse e le tempistiche nonché i meccanismi per il pagamento/rimborso di spese e di eventuali altri benefici.

Al fine di assicurare chiarezza riguardo alla collaborazione tra comitati etici e pazienti che partecipano, raccomandiamo la firma di un accordo scritto prima dell'inizio della collaborazione.

Trasparenza

Come tutti i membri di un comitato etico, i pazienti membri di comitati etici devono garantire di essere trasparenti riguardo

ai propri interessi professionali e al proprio supporto finanziario (e/o di quelli della propria organizzazione di pazienti).

Raccomandiamo che i pazienti esperti debbano firmare la stessa Dichiarazione d'interesse degli altri membri del comitato etico, per elencare potenziali conflitti d'interesse come il coinvolgimento professionale e interessi finanziari in altre organizzazioni e fonti di finanziamento personale e professionale (se il paziente è un rappresentante di un'organizzazione di pazienti).

Rappresentatività

La rappresentatività della consulenza dei pazienti membri è un aspetto importante, sia per il comitato etico che per la comunità di pazienti che rappresentano. Solo un numero limitato di organizzazioni di pazienti ha stilato in modo sistematico informazioni relative alla revisione etica di uno studio clinico nella propria area d'indicazione e ha scelto un membro interessato e adatto a rappresentare l'organizzazione in un comitato etico.

Raccomandiamo che le organizzazioni di pazienti identifichino i membri interessati a rappresentare l'organizzazione in un comitato etico e assicurino che tali membri ricevano informazioni esaustive riguardo alle necessità di trattamento della comunità, deficit della qualità della vita e condizioni di vita quotidiana.

Raccomandiamo che le organizzazioni dei pazienti implementino un meccanismo di scambio delle esperienze che i loro membri svilupperanno nei comitati etici rispettando gli obblighi di riservatezza dei pazienti membri.

Nomina, introduzione e formazione

Il processo di nomina e l'introduzione di pazienti membri devono seguire le regole standard del rispettivo comitato etico.

La partecipazione alla revisione etica in un etico comitato rappresenta una nuova esperienza per molti pazienti e rappresentanti di organizzazioni di pazienti. Il dibattito con gli esperti nel loro campo potrebbe essere intimidatorio e può portare a una carenza di contributi: è importante che la mera presenza di una rappresentanza di pazienti non sia vista come un appoggio fornito alle decisioni del comitato. Al fine di supportare un impegno reale, la competenza dei pazienti esperti nel fornire consigli ai comitati etici deve essere accresciuta in modo sistematico. Ciò dovrebbe includere un'introduzione esauriente al lavoro di un membro del comitato etico e iniziative di sviluppo professionale continuo, anche se il suo coinvolgimento è limitato a contributi relativi alla sua area patologica.

Raccomandiamo che i pazienti membri ricevano un'introduzione esauriente e un'adeguata formazione continua indipendentemente dalla frequenza della loro partecipazione alla revisione etica.

Compenso

È necessario riconoscere che in molte situazioni i pazienti coinvolti nelle attività lo fanno volontariamente come singoli ma anche come membri di un'organizzazione. È necessario quindi considerare:

- un compenso per il tempo totale investito più le spese;
- eventuali compensi offerti devono essere giusti e adeguati per il tipo di impegno. Idealmente i costi di viaggio dovrebbero essere pagati direttamente dal

- partner organizzatore, piuttosto che essere rimborsati;
- la copertura dei costi incorsi dalle organizzazioni dei pazienti nell'identificazione o nel supporto dei pazienti per il coinvolgimento in attività (ad es. gruppi di supporto, formazione e preparazione);
- aiuto nell'organizzazione della logistica della partecipazione dei pazienti, inclusi spostamenti e/o sistemazione.

Il compenso comprende anche benefici indiretti (come la fornitura di servizi gratuiti da parte di un'organizzazione di pazienti) o qualsiasi altro beneficio non finanziario fornito al paziente/all'organizzazione dei pazienti (come sessioni di formazione, servizi di agenzia, la realizzazione di siti web).

Tutte le parti devono essere trasparenti circa eventuali disposizioni relative ai compensi.

Riferimenti bibliografici

1. Adapted from the EMA framework. European Medicines Agency (2014) EMA/637573/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500018013.pdf. Last Accessed 21.11.2016.
2. EU Regulation on clinical trials on medicinal products for human use No. 536/2014. (2014) https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation_en. Last Accessed 6 July, 2021
3. Orientamento per il coinvolgimento dei pazienti in R&D dei farmaci condotto dall'industria (2016). <https://toolbox.eupati.eu/resources/orientamento-per-il-coinvolgimento-dei-pazienti-in-rd-dei-farmaci-condotto-dallindustria/?lang=it> Last accessed 27 July, 2021.

*I consumatori sono riconosciuti come portatori di interesse all'interno del dibattito sanitario. L'obiettivo di Eupati si concentra sui pazienti piuttosto che sui consumatori come si

evince dal materiale educativo e dai documenti di orientamento.

Allegati