

Sabato 17 FEBBRAIO 2018

Trial clinici. “Il parere dei pazienti deve contare di più nella valutazione di un farmaco. In Aifa il coordinamento nazionale delle associazioni dei malati”. **Intervista a Mario Melazzini**

Una grande spinta la darà la legge Lorenzin che ha innovato le regole delle sperimentazioni cliniche. Ma per il direttore dell'Aifa andranno prese in considerazione anche le nuove linee guida sui Patient Reported Outcomes, soprattutto nella ricerca indipendente. "L'identificazione e la soddisfazione di un bisogno possono avere priorità diverse per i pazienti, rispetto ai clinici. È una questione di sguardi. Far emergere quello che è il bisogno prioritario del paziente, anche nel disegno di un trial è per me fondamentale"

La [pubblicazione su JAMA](#) delle linee guida che fanno dei Patient Reported Outcomes (PRO) arriva in concomitanza con l'entrata in vigore della legge Lorenzin (la 3/2018) che prevede (art.1 'Delega al Governo per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica') tra i requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche, una preferenza per quei centri che assicurino nella fase IV il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti nella definizione dei protocolli di ricerca.

Un passo epocale dunque per le associazioni dei pazienti, che ci avvicina a realtà molto più evolute in materia di coinvolgimento dei pazienti, quali quelle del mondo anglosassone. I PRO, come definiti dallo studio SPIRIT-PRO, rappresentano un *quantum leap* perché standardizzano l'opinione del paziente, facendola diventare uno strumento da trialisti. Che trova la sua naturale e legittima collocazione proprio all'interno di uno studio clinico.

Abbiamo chiesto al professor **Mario Melazzini**, Direttore Generale dell'AIFA la sua opinione al riguardo.

Professor Melazzini, ritiene che le associazioni pazienti andrebbero coinvolte più attivamente nella stesura di un disegno di sperimentazione clinica?

Considero assolutamente indispensabile ascoltare la voce del paziente. Il paziente deve essere coinvolto nelle sperimentazioni cliniche dove può rappresentare una risorsa fondamentale, ma deve essere un paziente informato, formato, esperto e consapevole soprattutto che tutto ciò che è finalizzato ad un percorso di sperimentazione, alla stesura, al disegno di trial, di una sperimentazione clinica, è un percorso sperimentale finalizzato a dare una risposta a ciò che è un bisogno reale, che un domani, se scientificamente dimostrato, potrebbe essere una terapia efficace. E chi meglio del paziente può esprimere un bisogno prioritario, utile, anche rispetto a quello che la comunità scientifica identifica come bisogno calato all'interno del disegno di un trial?

La legge Lorenzin potrebbe rappresentare un punto di svolta e dare un'accelerazione al coinvolgimento attivo dei pazienti nelle sperimentazioni cliniche?

Con la legge 3/2018 del Ministro Lorenzin finalmente si cominciano a mettere dei punti fissi che fino ad oggi, per quanto riguarda il coinvolgimento dei pazienti nei trial clinici, non erano codificati. La sensibilità e la cultura al di fuori dell'Italia è nettamente più propensa al coinvolgimento del paziente; nel nostro Paese c'è una cultura, una sensibilità nell'ascoltare le associazioni di pazienti, ma il loro coinvolgimento non era ancora formalizzato. Ora la legge Lorenzin dà indicazioni molto precise rispetto al coinvolgimento del paziente.

Come prevede che avverrà in pratica questa rivoluzione e con quali tempi?

La legge 3 è entrata in vigore qualche giorno fa; con il Ministero della Salute si stanno realizzando tutti i decreti attuativi che permetteranno l'operatività della legge stessa. In particolare per quanto riguarda i pazienti quanto viene declinato all'art. 1, comma b): diventa fondamentale il coinvolgimento delle associazioni di pazienti, soprattutto in fase 4, nel definire proprio i protocolli di ricerca. E' la prima volta che viene indicato chiaramente il

coinvolgimento delle associazioni in questo settore.

Come verranno selezionate le associazioni pazienti da coinvolgere?

Utilizzando criteri e/o elenchi già istituiti ad esempio presso altri Ministeri (ad esempio il Ministero dello sviluppo economico). Nella costituzione del centro di coordinamento nazionale presso l'AIFA dovranno essere nominate almeno due persone delle più rappresentative associazioni dei pazienti.

Al di là della legge, come considera il ruolo dei pazienti in questo campo?

Lo considero strategico e fondamentale; lo posso affermare anche nel mio 'triplice' ruolo di paziente/esperto/uomo delle istituzioni. Sempre rimanendo nell'ambito della sperimentazione clinica, bisogna tener presente anche il nuovo Regolamento europeo 536/2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che diventerà operativo entro i primi mesi del 2019 e che prevederà la partecipazione di non addetti ai lavori, in particolare di pazienti o di associazioni di pazienti, nella definizione dei disegni dei trial e nell'individuazione degli *endpoint*.

Qualche giorno fa con la pubblicazione su JAMA dello studio SPIRIT-PRO, i Patient Reported Outcome sono diventati ufficialmente uno strumento da trialisti. Il parere del paziente, in questa forma standardizzata, troverà posto anche nella ricerca clinica in Italia?

Secondo il mio modesto parere come AIFA, soprattutto nel campo della ricerca indipendente dovremmo tenere in considerazione i PRO. La ricerca indipendente rappresenta per AIFA uno strumento indispensabile ai fini di valutare tutto ciò che può avere una ricaduta positiva sul sistema e quindi e soprattutto per il paziente. Fondamentale sarà capire quanto effettivamente l'utilizzo dei PRO rappresenterà realmente e concretamente un valore aggiunto per ottenere l'obiettivo al quale tutti noi di AIFA e come soggetti istituzionali tendiamo: il benessere del paziente.

Ritiene che l'uso dei PRO come endpoint a sé possa essere più informativo rispetto agli outcome tradizionali della ricerca scientifica, possa cioè dare maggiore spessore e rendere più informativo il risultato di una ricerca clinica?

Cito sempre un vecchio lavoro del 1999 pubblicato su *Seminars in Hematology* in cui veniva posta la medesima domanda sia ai clinici, che ai pazienti affetti da patologia neoplastica avanzata: 'è più importante trattare il dolore o la *fatigue*?'. La risposta fornita da oncologi ed ematologi per oltre il 90% era stata 'il dolore'; mentre oltre 50% dei pazienti aveva risposto la '*fatigue*'. L'identificazione e la soddisfazione di un bisogno potrebbero dunque avere priorità diverse per i pazienti, rispetto ai clinici. È una questione di sguardi. Far emergere quello che è il bisogno prioritario del paziente, anche nel disegno di un trial è per me fondamentale.

Parliamo di qualità di vita, come elemento da considerare sempre al di là dell'asetticità del dato scientifico. Ritiene che la qualità di vita, valutata adeguatamente, rappresenti un endpoint da considerare sia in ambito scientifico, che regolatorio?

Do per scontato che la voce del paziente, rispetto alla raccolta di un bisogno, nel disegno di un trial debba essere raccolta in modo standardizzato e con rigore scientifico. Ai fini regolatori, soprattutto in ambito oncologico utilizziamo strumenti come la PFS (*Progression Free Survival*) e la OS (*Overall Survival*). Nel valutare l'efficacia di un farmaco devono essere prese in considerazione diverse variabili; quindi sia l'OS, come la PFS; un aumento della sopravvivenza, ma anche una malattia che non progredisce è estremamente importante. Ma queste due variabili devono essere anche corredate da indicatori che ci permettano di valutare la qualità della vita del paziente. I dati positivi rispetto alla sopravvivenza (anche un giorno di vita guadagnato per me è importantissimo) andrebbero correlati anche alla qualità della vita. Il clinico stesso nell'indicare la terapia più appropriata per il paziente è chiamato a fare delle scelte che si basano, in scienza e coscienza e libertà di scelta, sull'efficacia, sul rapporto rischio/beneficio di un farmaco e sulla qualità della vita per il paziente.

I decreti attuativi declineranno in pratica il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti in fase 4 di sperimentazione clinica. Secondo voi, per dare una spinta nella giusta direzione, cioè nel coinvolgimento del paziente esperto, non sarebbe il caso di chiedere che tutte le sperimentazioni fatte da adesso in poi includano anche i PRO?

Dal punto di vista del principio questo è secondo me condivisibile. L'inserimento dei PRO nella costruzione del disegno della sperimentazione clinica potrebbe essere inizialmente fatto come un processo sperimentale. Sono certo dell'efficacia dell'utilizzo dei PRO nelle sperimentazioni cliniche, ma proprio perché vogliamo validare dei metodi, degli strumenti, occorre prima ipotizzare di applicarli in un percorso progettuale sperimentale. È un impegno che voglio assumere per cercare di far sì che sempre più ciò che viene ipotizzato per garantire l'efficacia di una procedura, di un farmaco, possa rispondere realmente a tutto ciò che è l'espressione di risposta nei confronti di un bisogno reale e prioritario per il paziente.

Maria Rita Montebelli