

Evoluzione dei ruoli del paziente nella ricerca e nella terapia farmacologica

Patient engagement, patient input, expert patient

Evolution of patient roles in drug research and therapy
Patient engagement, patient input, expert patient

Roberta Bodini^{1,4}, Maurizio Marvisi², Chiara Andreoli¹, Romeo Poli³,
Fabio Arpinelli¹, Giuseppe Recchia⁴, Adriano Vaghi⁵

Abstract

For a long time considered as just an object in drug research and development, the patient's role is rapidly evolving and the patient is now a new actor in the drug research field.

The involvement of the patient in drug research can take place in different ways. A first model is represented by the establishment of patient networks that autonomously conduct their own research programs, in particular through the sharing of clinical data of the patients belonging to the network, as in the case of *PatientsLikeMe*. A second modality is represented by the input that the patient can offer to the research conducted by drug companies or academia, providing advice and suggestions on various aspects of the drug research and development process.

To be qualified for this intervention, it is advisable for the patient who operates according to this modality to be "expert". The expert patient can be defined as the patient with experience of his own illness and expertise of the pathology of which he is affected.

Introduzione

La ricerca scientifica ha consentito di identificare negli ultimi decenni i percorsi molecolari alla base di numerose malattie e nuovi bersagli farmacologici. Tradurre queste scoperte in farmaci da utilizzare nella terapia per il paziente è stato tuttavia assai più difficile rispetto alle aspettative. Di conseguenza, gran parte delle malattie – in particolare quelle a maggior rarità – è tuttora sprovvista di cure efficaci.

Altrettanto critica rimane la situazione relativa alla gestione della terapia farmacologica, che trova uno dei maggiori ostacoli nella scarsa aderenza del paziente al trattamento prescritto dal medico.

Sebbene diverse nelle cause, entrambe le situazioni impediscono la soluzione del problema di salute del paziente, mantengono lo stato di malattia e sofferenza e generano un consumo elevato e inefficace di risorse.

Per superare queste difficoltà sono necessari nuovi approcci, che integrino i progressi scientifici e tecnologici con nuovi modelli operativi e collaborativi tra le parti interessate.

Negli Stati Uniti il 21th Century Cures Act ha recentemente recepito diverse innovazioni in grado di accelerare e rendere più efficaci i processi di scoperta, sviluppo e *delivery* del farmaco, disegnando un nuovo modello di Ricerca e Sviluppo (R&S) [1]. Collaborazione stretta tra accademia e imprese, modernizzazione della sperimentazione clinica, integrazione dei sistemi digitali e delle applicazioni sanitarie mobili (*app*) mediche nella terapia, utilizzo dei dati osservazionali, integrazione della prospettiva del paziente nello sviluppo dei farmaci e nel processo regolatorio sono alcuni degli aspetti fondamentali di questo nuovo modello.

Sebbene la necessità di coinvolgere il paziente nella ricerca e nella terapia farmacologica sia ampiamente condi-

¹ GlaxoSmithKline SpA, Verona

² Casa di Cura Figlie di San Camillo, Cremona

³ A.MARE-Associazione Malattie Respiratorie, Cremona

⁴ Fondazione Smith Kline, Verona

⁵ Ospedale G. Salvini, Garbagnate Milanese (MI)

Indirizzo per la corrispondenza

Roberta Bodini
e-mail: roberta.o.bodini@gsk.com

visa, al pari della volontà di porre il paziente al centro di ogni decisione sulla sua salute, le modalità per realizzare tale coinvolgimento, e in particolare per acquisire la prospettiva e le indicazioni del paziente, sono in gran parte ancora da definire [2]. Pertanto l'effettivo coinvolgimento attivo (*engagement*) del paziente nella ricerca e nella terapia e la sua collaborazione con l'impresa del farmaco e l'operatore sanitario rappresentano un'esperienza ancora rara e occasionale [3].

Per favorire tale *engagement* – in particolare nella ricerca del farmaco – riteniamo che sia necessario identificare e comprendere i ruoli che il paziente può assumere e definire le modalità con le quali può esercitarli, sia in collaborazione che in autonomia rispetto alla ricerca dell'impresa farmaceutica o dell'accademia.

È infine necessario identificare e definire le modalità operative attraverso le quali tale coinvolgimento del paziente possa avvenire, soprattutto quando la collaborazione interessa l'industria farmaceutica.

Chi è il paziente?

Il termine “paziente” è spesso usato in un modo generico che non sempre riflette i diversi tipi di competenze e di esperienza richieste ai pazienti, ai loro patrocinatori (*advocates*) ed alle loro organizzazioni nei vari processi svolti in collaborazione con altri *stakeholder*.

Per chiarire la terminologia relativa ai potenziali ruoli di interazione del paziente utilizzata nei diversi documenti di indirizzo prodotti negli ultimi anni, European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI) – progetto nato da un'iniziativa dell'Innovative Medicines Initiative per offrire ai pazienti e/o ai loro familiari un'opportunità di formazione certificata sulla R&S delle terapie innovative, basata su informazioni scientificamente valide, oggettive, esaustive – ha proposto le seguenti declinazioni del termine “paziente” [4]:

- “*singoli pazienti*”: persone con esperienza personale di convivenza con una malattia. Possono avere o meno conoscenze tecniche nella ricerca sui farmaci o negli

aspetti regolatori del loro sviluppo e utilizzo, ma il loro ruolo principale è contribuire ai progetti di ricerca con la propria esperienza soggettiva di malattia e trattamento;

- “*carers*”: persone che sostengono i singoli pazienti e se ne prendono cura; possono essere familiari oppure assistenti pagati o volontari;
- “*advocates dei pazienti*”: persone che hanno capacità ed esperienza per sostenere nei confronti dei diversi *stakeholder* i diritti di una più ampia popolazione di pazienti con una specifica malattia. Possono essere o meno affiliati a un'organizzazione;
- “*rappresentanti di organizzazioni di pazienti*”: persone incaricate – in generale su base elettiva – di rappresentare ed esprimere le opinioni collettive di un'organizzazione di pazienti su un problema specifico o un'area di malattia;
- “*pazienti esperti*”: persone che, oltre all'esperienza specifica di malattia, possiedono conoscenze tecniche nei processi di ricerca e/o normativi e regolatori sui farmaci, acquisite attraverso formazione ed esperienza. Sono, per esempio, pazienti esperti le persone diplomate EUPATI.

Definizioni simili e riferite ad un ruolo di “paziente partner” nella ricerca sono utilizzate anche dalla Food and Drug Administration (FDA) nel programma Patient-Focused Drug Development (Tabella 1) [5].

Le definizioni di “*carer*” o “*caregiver*” e di “*advocacy*”, che non trovano un termine italiano altrettanto univoco e richiedono pertanto una descrizione articolata, sono mantenute in inglese.

Il paziente come promotore della ricerca

Fino ad anni recenti, gran parte della R&S è stata condotta in via quasi esclusiva dall'industria farmaceutica. Di recente sono emersi altri attori – alcuni tradizionali (quali accademia e sanità), altri nuovi (quali fondazioni, *charities*, aziende di informatica quali Google [6] ed Apple [7], reti di pazienti) – che stanno acquisendo ruoli di guida, indirizzo ed esecuzione sempre maggiori in varie fasi del processo di R&S, in particolare nella sperimentazione clinica. Questa evoluzione

Tabella 1. Tipologia di *patient partners* secondo la Food and Drug Administration [5]

1	Paziente	Ogni persona con o a rischio di una specifica condizione di salute, che riceva o meno una terapia per prevenire o trattare quella condizione. I pazienti sono le persone che sperimentano direttamente i benefici e i danni associati ai prodotti medicinali
2	<i>Caregiver</i>	Persona che fornisce assistenza a un paziente nelle sue attività quotidiane, nell'assunzione di terapie o in qualsiasi altra attività che il paziente è incapace di eseguire da solo a causa della sua malattia o disabilità. Questa persona può avere o meno autorità decisionale per il paziente e non è l'operatore sanitario del paziente.
3	Gruppo di <i>patient advocacy</i>	Gruppo di persone, che possono o meno far parte della popolazione di pazienti interessata, che hanno un ruolo nel promuovere e sostenere un interesse o una causa al fine di influenzare le istituzioni riguardo a temi di ambito sanitario

del ruolo del paziente come “promotore” della ricerca avviene con diverse modalità, di seguito descritte.

Fondazioni

Un primo modello interessa l'evoluzione del ruolo di fondazioni e *charities* nella ricerca del farmaco, che da finanziatori generici della ricerca di base divengono investitori su progetti mirati di ricerca traslazionale e di sviluppo di farmaci, anche attraverso l'assunzione diretta dei diritti di proprietà intellettuale sui composti in sviluppo. Fondazioni come Cystic Fibrosis [8] negli Stati Uniti e Telethon in Italia hanno scelto di adottare questa nuova strategia con l'intento di sviluppare e portare all'immissione in commercio nuovi farmaci, gestendo in modo attivo un portafoglio di progetti ed operando come co-creatori insieme con organizzazioni sanitarie e imprese farmaceutiche [9].

Lo sviluppo e l'immissione in commercio della prima terapia genica *ex vivo* per una malattia genetica ultra-rara [9] ha dimostrato che questa modalità di ricerca collaborativa – nella quale le competenze di ciascun partner sono ottimizzate ed integrate – può funzionare e consentire di raggiungere risultati terapeutici altrimenti difficili, se non impossibili, da ottenere.

Patient networks

Un diverso modello emergente di ricerca guidata dal paziente riguarda le reti (*networks*) di pazienti che utilizzano piattaforme tecnologiche per condividere i dati relativi alla propria malattia e terapia.

Tra le prime e maggiori esperienze, *PatientsLikeMe* è un *network* di pazienti fondato nel 2011 negli Stati Uniti dal *caregiver* di una persona con sclerosi laterale amiotrofica [10]. Il modello utilizzato si basa sul coinvolgimento attivo del paziente con malattia cronica, il quale condivide attraverso una piattaforma *online* i propri sintomi, trattamenti ed esiti sanitari. L'organizzazione di *PatientsLikeMe* trasforma i dati condivisi in milioni di singoli dati sulla malattia, che poi aggrega e organizza per produrre nuove informazioni. Tali informazioni, insieme alle conoscenze ottenute, vengono condivise con ciascun associato, secondo la filosofia “*give data, get data*”. Le esperienze dei pazienti possono essere successivamente condivise – anche attraverso accordi economici – con l'industria, con il fine di contribuire allo sviluppo di nuovi e migliori prodotti, servizi e cure. A oggi, gli oltre 600.000 pazienti con 2.800 malattie che utilizzano questa piattaforma di condivisione hanno consentito di generare 43 milioni di dati singoli sulle malattie, creando una delle maggiori basi di dati generati dal paziente attualmente disponibili.

Il *network*, anche in collaborazione con accademia e industria farmaceutica, usa questi dati per realizzare progetti

di ricerca che possono interessare la descrizione di malattie (come per esempio la neuromielite ottica [11]), la validazione di misure qualitative e di *Patient Reported Outcomes* (PROs), la valutazione di specifici farmaci in condizioni di *real life* (come per esempio lo studio con fingolimod nel paziente con sclerosi multipla [12]). In alcuni casi questi studi hanno confutato i risultati di sperimentazioni cliniche condotte in un contesto controllato e meno rappresentativo. I dati sono stati inoltre usati per identificare il percorso dei pazienti con diverse malattie all'interno del processo di assistenza sanitaria (*patient journey*).

Il finanziamento della ricerca di *PatientsLikeMe* avviene attraverso contratti con soggetti commerciali, *grants* e progetti interni [13].

App di ricerca

Nuove opportunità di ricerca guidata e condotta dal paziente, attraverso una diversa modalità di condivisione di dati, sono offerte dallo sviluppo di tecnologie informatiche quali ResearchKit di Apple, disponibile dal 2015 [14]. L'obiettivo di ResearchKit è aiutare medici, scienziati e pazienti a raccogliere dati attraverso gli Apple Watch e le applicazioni per iPhone e metterli in relazione con alcune specifiche patologie. I dati raccolti sono quelli disponibili attraverso HealthKit (un insieme di applicazioni sulla salute sviluppate da Apple per iPhone) ed applicazioni sviluppate da università e centri di ricerca, che comprendono dati sull'esercizio fisico, sul peso corporeo, sui livelli di glucosio, sulle abitudini alimentari, sulla pressione arteriosa e in generale tutti quelli che si possono misurare attraverso i sensori dell'iPhone e dell'Apple Watch.

Si tratta di una piattaforma aperta a tutti i ricercatori che intendono utilizzarla – compresi i *network* di pazienti – per realizzare e lanciare applicazioni rivolte all'attivazione di studi clinici, assicurando risparmio di tempo nell'arruolamento, maggiore frequenza nel monitoraggio dei dati raccolti (sia in modo automatico sia attraverso appositi questionari compilabili sull'iPhone) e maggiore accuratezza dei dati. Attualmente sono disponibili applicazioni realizzate da diverse università e istituti di ricerca per realizzare studi su 8 malattie o condizioni patologiche (Tabella 2) [14].

Tra i risultati di maggior interesse, l'utilizzo di mPower ha permesso di reclutare oltre 10.000 persone per quello che è diventato il più grande studio sulla malattia di Parkinson a oggi condotto, nel quale il 93% dei partecipanti non aveva mai partecipato ad alcun tipo di ricerca. Attraverso il giroscopio e altre funzioni dell'iPhone, l'*app* permette al paziente di misurare manualità, equilibrio, andatura e memoria generando dati utili per conoscere la malattia e permettendo ai ricercatori di meglio comprendere i fattori che alleviano o peggiorano sintomi come il sonno, l'attività fisica e l'umore [15].

Tabella 2. Elenco delle *app* basate su ResearchKit [14]

Malattia o condizione	App	Ente sviluppatore
Asma	Asthma Health Application	Icahn School of Medicine at Mount Sinai
Malattia di Parkinson	mPower	University of Rochester, Sage Bionetworks
Autismo	Autism & Beyond	Duke University, University of Cape Town
Epilessia	EpiWatch	Johns Hopkins University
Trauma cranico	Concussion Tracker	NYU Langone Medical Center
Melanoma	Mole Mapper	Oregon Health & Science University
Depressione post-partum	PPD ACT	University of North Carolina, National Institute of Mental Health
Qualità del sonno	SleepHealth	University of California San Diego, American Sleep Apnea Association

La fattibilità dell'uso di tali applicazioni sanitarie mobili per condurre studi clinici osservazionali richiede una convalida rigorosa. La prima valutazione di tali applicazioni a essere completata è stata l'Asthma Mobile Health Study. Lo studio ha utilizzato l'*app* Asthma Health Application per reclutare, acquisire consenso informato e dati tramite smartphone, arruolando complessivamente 7.593 partecipanti, molti dei quali con asma grave. La piattaforma ha consentito la raccolta di dati longitudinali e multidimensionali (per esempio sondaggi, dispositivi, geolocalizzazione e qualità dell'aria) in un sottoinsieme di utenti durante il periodo di studio di 6 mesi. Il *trend* costante e la correlazione di variabili interconnesse supportano il giudizio di qualità dei dati ottenuti tramite questo metodo di ricerca. È stato rilevato un aumento dei casi di segnalazione di sintomi di asma nelle regioni colpite da ondate di caldo, elevati livelli di pollini e incendi.

Le potenziali sfide dell'impiego di questa tecnologia includono *bias* di selezione, ridotti tassi di ritenzione nello studio, *bias* di segnalazione e sicurezza dei dati. Questi problemi richiedono attenzione per realizzare il pieno potenziale delle piattaforme mobili nella ricerca e nella cura del paziente [16].

Il paziente come *collaboratore* e *consulente* della ricerca

Fino a oggi la maggior parte della ricerca sul farmaco è stata promossa da imprese farmaceutiche e in minor misura da organizzazioni accademiche (università, ospedali, associazioni scientifiche).

Nei confronti di questa ricerca, il ruolo del paziente sta profondamente cambiando, anche come conseguenza delle iniziative avviate negli Stati Uniti per rendere operative le indicazioni espresse dal 21st Century Cures Act in merito all'uso della prospettiva del paziente nello sviluppo e nella valutazione regolatoria del farmaco.

Le opportunità di coinvolgimento del paziente nelle attività di R&S del farmaco sono numerose e interessano tutte le fasi della ricerca, dalla definizione delle priorità al disegno e programmazione alla conduzione operativa, fino alla

disseminazione e comunicazione della ricerca nella sua fase post-autorizzativa.

Il contributo del paziente alla ricerca promossa da sponsor farmaceutico o accademico può avvenire secondo diverse modalità, che nel loro complesso sono state definite *input* al processo di ricerca e la cui evoluzione contraddistingue una nuova scienza, indicata come “scienza dell'*input* del paziente” [17].

Tale *input* può avvenire sia attraverso la raccolta di esperienze del paziente da parte di associazioni di pazienti oppure di ricercatori terzi (con domande dirette oppure utilizzando i dati disponibili nei *social media* e in altre fonti) sia attraverso la consulenza di pazienti esperti, in grado di fornire pareri, consigli e orientamenti ai responsabili dei processi di ricerca e di assistenza pubblici o privati.

Le attività fondamentali nelle quali il paziente (soprattutto attraverso le associazioni, anche se non in via esclusiva) collabora al processo di ricerca del farmaco promosso da terzi (imprese e/o accademia) interessano soprattutto le seguenti aree [18]:

- *finanziamento della ricerca*: le associazioni di pazienti possono contribuire anche con finanziamenti relativamente modesti, ad esempio per *grant* che favoriscono l'avvio di linee di ricerca (*seed funding*) o che si aggiungono al contributo di grandi finanziatori (pubblici o privati) nelle fasi successive
- *strumenti di supporto alla ricerca*: in questa categoria rientrano i modelli animali e cellulari, i registri di patologia, le biobanche, i *Patient Reported Outcomes* (PROs) e tutte le iniziative create dalla comunità di pazienti per incentivare la ricerca sulla propria malattia
- *dati*: i pazienti sono depositari di informazioni utili e spesso necessarie per il trasferimento della ricerca alla fase clinica, che permettono di acquisire conoscenze sulla storia naturale della malattia e sui limiti dei trattamenti disponibili
- *esperienza e prospettiva*: la prospettiva dei pazienti è fondamentale per identificare gli effettivi bisogni che la ricerca deve soddisfare, per disegnare uno studio clinico, identificare *endpoints* e parametri di valutazione,

selezionare la popolazione di pazienti più appropriata, ottimizzare il protocollo anche *in itinere* e interpretare al meglio i risultati della sperimentazione

- *advocacy*: nel dialogo con le agenzie regolatorie, i pazienti possono collaborare con accademia e industria farmaceutica – in assenza di qualsiasi strumentalizzazione – nell’evidenziare e sostenere il razionale di approvazione e rimborso di una terapia
- *comunicazione*: le associazioni possono facilitare il dialogo tra ricerca accademica, industria, istituzioni e la propria comunità di riferimento, e i pazienti esperti possono comunicare agli operatori sanitari i risultati delle ricerche in convegni scientifici secondo la propria prospettiva.

Patient-focused drug development e patient experience data

Un obiettivo primario del 21th Century Cures Act per rendere più efficace il processo di ricerca e più veloce la disponibilità di nuove terapie è l’integrazione della prospettiva del paziente nello sviluppo e nel processo autorizzativo dei farmaci. Tale prospettiva viene acquisita attraverso la raccolta, l’analisi e la diffusione dei dati relativi all’esperienza del paziente con la malattia e la terapia.

Diviene pertanto necessario sviluppare metodi operativi e standardizzati per la gestione delle informazioni sull’esperienza del paziente, che devono essere rappresentative dell’intera popolazione interessata in modo da informare lo sviluppo e la valutazione dei farmaci durante tutto il loro ciclo di vita [5].

I dati relativi all’esperienza del paziente sono intesi a fornire informazioni sull’impatto (inclusi gli impatti fisici e quelli psico-sociali) di una malattia o di una condizione, di una terapia correlata o di un’indagine clinica. Tali dati possono comprendere esperienze, prospettive, bisogni e priorità dei pazienti relativi a [5]:

- 1) i sintomi della malattia e della sua storia naturale
- 2) l’impatto delle malattie sul funzionamento e sulla qualità della vita dei pazienti
- 3) l’esperienza dei pazienti con le terapie
- 4) indicazioni su quali risultati siano importanti per i pazienti
- 5) preferenze del paziente per risultati e trattamenti
- 6) l’importanza relativa di qualsiasi problema definito dai pazienti.

L’esperienza del paziente in un contesto di sviluppo di prodotti medici incorpora inoltre il percorso del paziente (*patient journey*) lungo tutto il corso della malattia o condizione, comprese le opinioni, i sentimenti, i bisogni, le azioni, le preferenze, le interazioni (per esempio, studi clinici, vita domestica, vita sociale ecc.) rispetto alla malattia e al suo trattamento [5].

Le informazioni raccolte su tale esperienza saranno indicate come “dati dell’esperienza del paziente”. Tali dati possono essere raccolti con diverse modalità di ricerca, sia quantitativa sia qualitativa [5]:

- *metodi di ricerca quantitativa*: sono caratterizzati dalla raccolta di dati quantificabili (per esempio dati numerici) e dall’applicazione di metodi statistici per riassumere i dati raccolti
- *metodi di ricerca qualitativa*: sono generalmente un approccio esplorativo utilizzato per ottenere informazioni sull’esperienza del paziente e per comprendere meglio il significato dei concetti di ricerca. In genere servono a fornire risposte per “cosa”, “perché” e “come” piuttosto che “quanti” o “quanto” e per generare informazioni approfondite sulle esperienze, le prospettive e le sensazioni dei pazienti con le loro stesse parole.

Tra le fonti di dati dell’esperienza del paziente che possono essere analizzate con metodi di ricerca qualitativa, un interesse particolare rivestono i *social media* [5].

Alcune autorità regolatorie, come per esempio la Food and Drug Administration (FDA), incoraggiano i ricercatori a esplorare l’uso dei *social media* (quali *blog* di comunità mediche, *crowdsourcing*, pagine di *social media* come Twitter, Facebook ecc.) per acquisire le prospettive dei pazienti riguardo a sintomi e impatti di una malattia o condizione medica.

Le ricerche mirate sui *social media* possono essere utili durante le fasi preliminari di uno studio per integrare i risultati della revisione della letteratura, informare lo sviluppo di strumenti di ricerca (per esempio, guide di discussione sugli studi qualitativi) o come supplemento agli approcci di ricerca qualitativa tradizionale (per esempio, interviste individuali o *focus group*).

Se si utilizzano *social media* per raccogliere dati sull’esperienza del paziente, non dovrebbero essere considerati come una fonte primaria di dati e la FDA raccomanda che i dati dei *social media* siano utilizzati come complemento di altre fonti di dati qualitativi tradizionali (quali letteratura, interviste o opinioni di esperti) [5].

Mentre i *social media* possono fornire dati utili, è necessario prendere in considerazione le limitazioni relative al campionamento. Con la maggior parte dei *social media* non esiste alcun meccanismo per verificare l’identità del paziente o le sue caratteristiche cliniche e demografiche e si deve fare affidamento sull’autoidentificazione e sulla autodiagnosi del paziente, che possono essere inaccurate.

Allo stesso modo, gruppi di persone diversi tendono a utilizzare tipologie differenti di *social media* (per esempio, Pinterest viene usato prevalentemente da utenti di sesso femminile, Instagram da giovani adulti ecc.). Sulla base di questa variabilità, potrebbe essere necessario utilizzare di-

versi *social media* per raccogliere informazioni dai gruppi demografici di interesse [5].

Una recente esperienza di ricerca italiana ha utilizzato in uno studio pilota le esperienze del paziente con lupus eritematoso sistemico per verificare la possibilità, attraverso i *social media*, di descrivere il *patient journey* e di confrontare la frequenza di segnalazione dei sintomi della malattia in contesti geografici diversi, dimostrando l'utilità di tale metodica di ricerca [19].

Paziente esperto

Il coinvolgimento del paziente in attività strettamente correlate a una specifica malattia, alla definizione delle priorità della ricerca e alla sua esecuzione richiedono elevata conoscenza sia della malattia e dell'area terapeutica sia della metodologia della ricerca e dello sviluppo del farmaco, e più in generale una preparazione del paziente tale da qualificarlo come "esperto".

Sebbene il concetto di paziente esperto ricorra da alcuni decenni nella letteratura scientifica, il suo utilizzo in riferimento ai processi di ricerca del farmaco è piuttosto recente. Si tratta di un concetto che rappresenta una evoluzione rispetto ad altri, quali la cosiddetta "attivazione" del paziente e la presa di consapevolezza del paziente sul proprio ruolo attivo nei confronti della malattia, attraverso un processo di *empowerment*, che rappresentano premesse e condizioni fondamentali per assicurare l'evoluzione del ruolo del paziente dalla propria malattia alla malattia di tutti.

Non esiste 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.

Il ruolo di paziente esperto interessa un paziente che, in aggiunta all'esperienza della propria malattia, possiede anche *expertise* – ovvero una conoscenza acquisita attraverso studio e formazione, da alcuni definita "accademica" – della patologia e delle modalità con le quali questa viene prevenuta, diagnosticata e trattata, e che utilizza tale esperienza ed *expertise* per modificare e migliorare i processi di ricerca, diagnosi e cura delle malattie [20].

In alcune fasi della ricerca e in alcuni settori della terapia, questo ruolo del paziente ha la potenzialità di acquisire nei prossimi anni una rilevanza simile a quella dell'operatore sanitario esperto, 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, consigli, indicazioni.

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.

Aree di intervento

Il paziente esperto può utilizzare l'esperienza maturata e l'*expertise* acquisito per diverse finalità. Può per esempio operare come formatore degli operatori sanitari, e in particolare del medico in corso di laurea o in corsi di formazione post-laurea per contribuire all'umanizzazione delle cure [21]. Può inoltre esercitare la propria attività di consulente della cura nei confronti di soggetti erogatori di assistenza sanitaria [22] oppure partecipare come esperto nella valutazione tecnologica di interventi sanitari collaborando con agenzie di HTA [23,24].

Può infine operare come consulente della ricerca nei confronti di sponsor *profit* e *no-profit* o di altri soggetti interessati a livello sia individuale sia collegiale attraverso la partecipazione ad *advisory board*, remunerata secondo modalità analoghe a quanto avviene per l'operatore sanitario esperto [4].

EUPATI ha recentemente proposto un elenco delle attività del percorso di R&S del farmaco nelle quali il paziente può essere coinvolto per fornire la propria prospettiva e orientare in tal modo finalità e/o modalità della ricerca [25]. Queste sono suddivise in: (a) attività strettamente correlate alla definizione delle priorità della ricerca e alla sua esecuzione, per le quali è richiesta al paziente una conoscenza di elevato livello della malattia e dell'area terapeutica; (b) attività di tipo generale e aspetti metodologici, per i quali è richiesta al paziente una conoscenza di medio livello della malattia e dell'area terapeutica (Tabelle 3,4) [25].

Ciascuna di queste diverse aree di intervento del paziente esperto richiede una base comune di esperienza ed *expertise*, che tuttavia sono differenziate in relazione allo specifico scopo di intervento.

Percorsi di sviluppo delle competenze

Il percorso attraverso il quale il paziente che ha maturato una propria esperienza di malattia acquisisce conoscenze e competenze – sia di base sia avanzate – in grado di qualificarlo come "paziente esperto", ovvero la componente "accademica" di tale ruolo, non è ben definito ed è oggetto di discussione. Negli ultimi anni vi sono state in Italia alcune esperienze formative, prevalentemente orientate ai processi di ricerca, tra loro solamente in parte comuni in conseguenza della diversità dei concetti ai quali la definizione di paziente esperto era riferita.

L'articolo *Paziente esperto, da passeggero a co-pilota della ricerca terapeutica? Una proposta di discussione* [26], ha avviato dibattito e discussione sul ruolo del paziente esperto nella ricerca nella sanità del nostro paese, con lo scopo di favorire una condivisione di:

- concetto e definizione di paziente esperto (chi è?)
- modalità attraverso le quali può essere acquisita la competenza e la conoscenza necessaria a qualificare esperto il paziente (come si diventa?)

Tabella 3. Elenco delle attività del percorso di Ricerca & Sviluppo del farmaco nelle quali il paziente può essere coinvolto allo scopo di fornire la propria prospettiva e orientare le finalità e/o le modalità della ricerca e per le quali è richiesta una elevata conoscenza della malattia e dell'area terapeutica. Adattato da [27] (traduzione italiana di Accademia dei Pazienti)

1 Individuazione delle priorità	a. Analisi degli scostamenti
	b. Analisi precoce del panorama terapeutico
	c. Individuazione di corrispondenza tra bisogni insoddisfatti e priorità della ricerca
	d. Definizione del valore aggiunto rilevante per il paziente e degli esiti da raggiungere
2 Sinossi del protocollo	a. Disegno dello studio clinico
	b. Popolazione <i>target</i> dello studio
3 Disegno del protocollo	a. <i>Endpoint</i> appropriati
	b. Valutazione rischi/benefici
	c. Criteri di inclusione/esclusione
	d. Protocolli diagnostici
	e. Qualità della vita e <i>Patient Reported Outcomes</i>
	f. Quesiti etici
	g. Protezione dei dati personali
	h. Problemi di mobilità e logistica
	i. Valutazione dell'aderenza
4 Steering Committee dello studio clinico	a. <i>Follow-up</i> del protocollo
	b. Incremento dell'accesso allo studio
	c. Aderenza alla terapia
5 Informazione ai partecipanti dello studio clinico	a. Modifiche al protocollo
	b. Nuove informazioni sulla sicurezza
6 Riunione dei ricercatori	a. Disegno dello studio clinico
	b. Arruolamento
	c. Sfide
	d. Opportunità che possono innescare modifiche
7 Commissione sicurezza e studio dati personali	a. Rischi/benefici
	b. Motivo per il ritiro dello studio
	c. Modifiche
8 Affari regolatori	a. Valutazione della richiesta di immissione in commercio
	b. Riassunto degli EPAR
	c. Riassunto dei risultati in linguaggio accessibile ai non addetti ai lavori
	d. Foglietti illustrativi dei farmaci
	e. Aggiornamenti sulla sicurezza
	f. Comunicazioni

- razionale e modalità della certificazione di tali caratteristiche (è necessaria una certificazione?).

Sulla base dei contenuti di tale articolo, con l'obiettivo di fornire una risposta alla prima domanda e degli orientamenti per le altre 2 domande, un gruppo di esperti riunito in tavola rotonda ha elaborato e pubblicato a febbraio 2017 il *Documento di posizione del Gruppo di Lavoro Paziente Esperto 2017* [27].

Tale documento rappresenta pertanto la base di riferimento per l'ulteriore percorso di discussione e approfondimento, inteso a definire e condividere i percorsi formativi e le modalità di certificazione del paziente esperto, nello specifico ambito di esperienza ed *expertise*.

Il percorso formativo o curriculare deve essere ovvia-

mente 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 una indicazione fornita da una associata qualifica di paziente in relazione a una specifica condizione di malattia e sulla base di offerte formative erogate da diversi *provider*, tra i quali può in modo legittimo rientrare l'impresa farmaceutica quale portatrice di esperienze e conoscenze sulla ricerca, sullo sviluppo e sulla sperimentazione clinica del farmaco.

Da una successiva discussione, è emerso che l'esperto in quanto tale non esiste in alcun settore dell'esperienza e della conoscenza umana, né tra i professionisti né tra i pazienti. Esperto – sulla base di quanto riportato nel documento da

Tabella 4. Elenco delle attività del percorso di Ricerca & Sviluppo del farmaco nelle quali il paziente può essere coinvolto allo scopo di fornire la propria prospettiva e orientare le finalità e/o le modalità della ricerca e per le quali è richiesta una conoscenza media della malattia e dell'area terapeutica. Adattato da [27] (traduzione italiana di Accademia dei Pazienti)

1	Fundraising per la ricerca	
2	Considerazioni pratiche	a. Questioni contrattuali
		b. Spese di viaggio
		c. Sostegno familiare
3	Info per i pazienti	a. Contenuto
		b. Aspetto visivo
		c. Facilità di lettura
		d. Linguaggio disseminazione
4	Consenso informato	a. Contenuto
		b. Aspetto visivo
		c. Facilità di lettura
		d. Linguaggio
5	Revisione etica	
6	Resoconto dello studio	a. Riassunto dei risultati <i>ad interim</i>
		b. Disseminazione nella comunità dei pazienti
7	HTA	a. Valutazione dell'impatto dello studio clinico
		b. <i>Patient Reported Outcomes</i>
		c. Priorità dei pazienti
8	Comunicazioni post-studio	a. Contributo alle pubblicazioni
		b. Disseminazione dei risultati dello studio nelle comunità dei pazienti e degli HPC
		c. Disseminazione nella comunità dei pazienti

noi prodotto – è espressione di esperienza ed *expertise* riferiti a una specifica area di interesse e/o di malattia.

Qualora tale percorso evolutivo venga condotto in modo razionale e appropriato, una nuova generazione di pazienti esperti potrà dare un importante contributo all'evoluzione del ruolo del paziente nella ricerca e nell'assistenza, garantendo il miglioramento di:

- efficienza della sperimentazione clinica e rappresentatività dei suoi risultati
- accesso alle terapie di valore, grazie all'inclusione delle prospettive del paziente nel sistema di valutazione del farmaco
- assistenza sanitaria, grazie alla maggior aderenza e persistenza nel trattamento delle malattie croniche.

Modalità operative per il coinvolgimento attivo del paziente

Nonostante vi sia ampio accordo sulla necessità di collaborazione con lo sponsor farmaceutico o accademico nella ricerca e nella terapia farmacologica, tradurre in modalità operativa questi aspetti rappresenta una sfida per le diverse parti interessate, in particolare per quanto riguarda la collaborazione tra paziente e industria farmaceutica.

EUPATI ha identificato alcuni valori alla base del coinvolgimento del paziente in attività di ricerca sponsorizzate dall'in-

dustria, sui quali dovrebbero essere allineate tutte le linee guida operative (Tabella 5) [4]. Ogni coinvolgimento di pazienti, siano essi singoli individui o rappresentanti di associazioni di pazienti, in attività di una azienda farmaceutica deve rispettare una serie di elementi essenziali, tra i quali in particolare:

- il rationale per il coinvolgimento che descriva il motivo, il bisogno e il progetto a cui l'iniziativa è collegata e gli obiettivi attesi
- la descrizione articolata dell'iniziativa
- la descrizione delle caratteristiche dei pazienti da reclutare e la definizione dell'ambito del reclutamento
- il metodo di identificazione e di reclutamento dei pazienti
- l'utilizzo da parte dell'azienda farmaceutica dei risultati attesi dell'attività/progetto.

Selezione dei partecipanti

I pazienti possono essere invitati a partecipare ad attività dell'azienda farmaceutica mediante diversi canali.

Nel momento in cui il progetto di *patient engagement* non coinvolga soltanto le associazioni di pazienti, ma vi sia la necessità di coinvolgere pazienti/cittadini che non si riconoscono in un gruppo organizzato, diventa ancor più necessario stabilire dei criteri e delle regole precise, che garantiscano la correttezza del rapporto in tutte le sue fasi e la giusta percezione dell'obiettivo.

Fondamentale è il rispetto del principio della volontarietà

Tabella 5. Valori alla base del coinvolgimento del paziente nei programmi di ricerca sponsorizzati dall'industria farmaceutica [4]

Rilevanza	I pazienti hanno conoscenze, prospettive ed esperienze uniche e contribuiscono alle prove essenziali per la ricerca e lo sviluppo guidati dall'industria
Correttezza	I pazienti hanno gli stessi diritti delle altre parti interessate di contribuire al processo di R&S dei farmaci e hanno accesso a conoscenze ed esperienze che consentono un impegno efficace
Equità	Il coinvolgimento del paziente nella R&S dei farmaci contribuisce all'equità cercando di bilanciare le diverse esigenze dei pazienti con particolari problemi di salute con le esigenze dell'industria.
Sviluppo delle capacità	I processi di coinvolgimento dei pazienti affrontano gli ostacoli al coinvolgimento dei pazienti nella R&S dei farmaci e aumentano la capacità dei pazienti e delle organizzazioni di ricerca di lavorare insieme

del paziente nell'adesione all'iniziativa, che l'azienda farmaceutica deve ricordare in modo esplicito al momento dell'invito.

L'invito ai pazienti deve avvenire mediante lettera contenente una descrizione chiara dell'iniziativa nonché le informazioni di rilievo, trasmessa in modo coerente con il metodo di reclutamento previsto.

L'invito si estende anche al *carer* o *caregiver*, figura fondamentale nel percorso dell'*engagement*.

Principi del coinvolgimento

L'intento da parte dell'azienda farmaceutica nelle iniziative di *patient engagement* è quello dell'ascolto e in particolare dell'ascolto attivo (competenza che è importante sviluppare). La prospettiva del paziente/*carer* è critica per tutte le aree aziendali, al fine di accrescere la focalizzazione sui bisogni espressi e di consentire l'implementazione di azioni e soluzioni [28].

La focalizzazione sul paziente dev'essere sempre presente durante tutte le fasi dell'attività.

Ai fini di un *engagement* corretto e costruttivo è importante che siano rispettati i seguenti requisiti:

- al paziente, sia in fase di ingaggio sia durante e dopo l'attività, devono essere fornite informazioni chiare e aggiornate sul progetto, in modo da rendere la partecipazione realmente attiva ed efficace
- vanno restituiti *feedback* sui risultati ottenuti
- la traccia delle eventuali domande va strutturata in modo tale da porre quesiti ampi e aperti, che non vincolino il paziente a dare risposte circoscritte, ma gli permettano di toccare i punti di suo interesse
- l'ascolto dell'esperienza del paziente e del suo *expertise* con la patologia deve lasciare spazio e tempo adeguati ed essere quanto più possibile attivo
- la focalizzazione sul paziente deve essere ben chiara durante le diverse fasi dell'attività.

Accordi scritti

Di minima, un accordo scritto deve definire chiaramente:

- la descrizione dell'attività e dei suoi obiettivi
- la natura dell'interazione nello svolgimento di tale attività

- il consenso (se pertinente)
- i risultati attesi
- la riservatezza
- il compenso
- la privacy dei dati
- la conformità
- la dichiarazione di conflitto di interessi
- i tempi.

L'interazione può avvenire solo sulla base di un accordo scritto che enunci almeno gli elementi di base della collaborazione (per esempio regole di ingaggio, conformità, proprietà intellettuale, pagamenti finanziari).

Bisogna fare attenzione affinché gli accordi scritti siano chiari e non limitino la condivisione delle conoscenze appropriate.

Compenso per il paziente

La collaborazione con l'industria farmaceutica (o con altri soggetti *for profit*) può essere resa dal paziente in modo volontario sia come individuo sia come membro di un'organizzazione.

Il tema della opportunità o della necessità di compensare la prestazione resa dal paziente per il tempo dedicato e per l'impegno prestato è stata oggetto di approfondimento da parte sia del Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) [29] sia di EUPATI [4]. Questa ultima ritiene che a tale fine si debba considerare una serie di aspetti:

- occorre compensare il tempo complessivamente investito più le spese
 - ogni compenso offerto deve essere equo e appropriato in rapporto al tipo di impegno
 - quando possibile, i costi di viaggio dovrebbero essere sostenuti direttamente dal partner organizzatore anziché essere rimborsati
- devono essere considerati anche i costi sostenuti dalle organizzazioni di pazienti per identificare o supportare i pazienti coinvolti nelle attività (per esempio supporto a gruppi di pari, formazione e preparazione)
- occorre aiutare il paziente nell'organizzare la logistica della sua partecipazione, compresi il viaggio e/o l'alloggio. Il compenso comprende anche benefici indiretti in natura

(come l'associazione di pazienti che fornisce servizi gratuiti) o qualsiasi altra prestazione non finanziaria fornita al paziente/associazione di pazienti (quali sessioni di formazione, servizi di agenzia, creazione di siti web).

Tutte le parti devono essere trasparenti su ogni accordo di pagamento.

Il compenso può variare in base alla natura delle attività, su base oraria, entro la metà o la giornata intera, o in base alla retribuzione lavorativa.

I modelli di remunerazione dovrebbero consentire una certa flessibilità, permettendo per esempio ai pazienti di rifiutare il compenso nel caso di eventuali restrizioni da parte dei loro datori di lavoro o di organizzazioni affiliate.

Possibili criteri per la valutazione del compenso possono essere i seguenti:

- tempo richiesto per il viaggio (superiore a 5 ore per singola tratta) e/o
- tempo effettivo dell'incontro superiore a 4 ore e/o
- tempo richiesto per l'eventuale preparazione all'incontro, ove applicabile.

Tale compenso dovrebbe essere calcolato sulla base di un tariffario basato su valori di mercato equi.

Conclusioni

Il percorso attraverso il quale il paziente (in termini sia individuali sia collettivi) può assumere nuovi ruoli nelle decisioni che interessano i processi di ricerca e di assistenza è solo all'inizio.

Le esperienze finora disponibili, maturate da organizzazioni come *PatientsLikeMe* e Fondazione Telethon [9] per quanto riguarda la ricerca e da EUPATI per quanto riguarda il ruolo del paziente esperto, hanno sostanzialmente provato il concetto che tali ruoli sono effettivi e aggiungono valore a ricerca e assistenza, potendo creare nuove conoscenze prima non disponibili o fornire nuove prospettive di valutazione per le decisioni.

Questa evoluzione si accompagna in modo molto stretto alla trasformazione digitale dei processi della ricerca e della salute e ne rappresenta sia una causa sia una conseguenza.

Favorire pertanto da parte delle organizzazioni di pazienti un'ampia adozione delle tecnologie dell'informazione, lo sviluppo di piattaforme di discussione e raccolta dei dati, la discussione sui *social media* e altro rappresenta una condizione abilitante fondamentale.

Il ruolo dell'impresa del farmaco nel favorire tale evoluzione e le modalità della collaborazione tra industria, organizzazioni di pazienti e singoli pazienti nella ricerca e nella comunicazione è ampiamente dibattuto. A causa delle asimmetrie economiche tra industria e organizzazioni di pazienti, il rischio di strumentalizzazione del rapporto è in-

dubbiamente presente e deve essere gestito [30]. La collaborazione tra industria del farmaco e paziente (inteso sia come individuo sia come organizzazione) deve essere basata sempre più su accordi collaborativi, descritti in modo preciso e resi trasparenti alla pubblica valutazione, e sempre meno su erogazioni liberali.

Si tratta in ogni caso di una evoluzione necessaria per superare i limiti attuali della ricerca e della terapia farmacologica, che richiede innanzitutto un cambiamento della persona ammalata nei confronti della propria malattia e della propria terapia, e di conseguenza nei confronti degli altri attori del sistema della ricerca e dell'assistenza.

Orientare in modo appropriato e corretto tale evoluzione è un compito del quale le istituzioni, l'accademia, l'industria e soprattutto il paziente e le sue organizzazioni sono ora chiamati a farsi carico nei prossimi anni.

Ringraziamenti

Questo articolo è stato prodotto dal Gruppo di Lavoro di Fondazione Smith Kline "Quale Futuro per la Ricerca Clinica in Lombardia?", senza alcun finanziamento.

Bibliografia

1. US Congress. 21st Century Cures Act. Available from: <https://www.congress.gov/congressional-report/114th-congress/house-report/190/1>. Ultima consultazione: 20-3-2108.
2. Anderson M, Mc Cleary KK. From passengers to co-pilots. Patient roles expand. *Sci Trans Med* 2015; 7:1-3.
3. Graffigna G, Barelo S, Riva G et al. Promozione del Patient Engagement in ambito clinico-assistenziale per le malattie croniche: raccomandazioni dalla prima conferenza di consenso italiana. *Re- cent Med* 2017; 108:455-475.
4. EUPATI. Guidance for patient involvement in industry-led medicines R&D. Available from: <https://www.eupati.eu/patient-involvement/guidance-for-patient-involvement-in-industry-led-medicines-rd/>. Ultima consultazione 20-3-2108.
5. Food and Drug Administration. Patient-focused drug development public workshop on guidance 1: Collecting comprehensive and representative input - Discussion Document. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM586195.pdf>. Ultima consultazione: 20-3-2108.
6. Maxmen A. Google spin-off deploys wearable electronics for huge health study. *Nature* 2017; 547:13-14.
7. Apple, Inc. Apple Heart Study launches to identify irregular heart rhythms. Available from: <https://www.apple.com/newsroom/2017/11/apple-heart-study-launches-to-identify-irregular-heart-rhythms/>. Ultima consultazione: 20-3-2108.
8. Parthasarathy H, Fishburne L. Philanthropy's role in translating scientific innovation. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 33:1022-1025.
9. Monaco L, Faccio L. Patient-driven search for rare disease therapies: the Fondazione Telethon success story and the strategy leading to Strimvelis. *EMBO Mol.Med* 2017; 9:289-292.
10. PatientsLikeMe. Available from: <http://news.patientslikeme.com/>. Ultima consultazione: 20-3-2108.
11. Eaneff S, Wang V, Hanger M et al. Patient perspectives on neuromyelitis optica spectrum disorders: Data from the PatientsLikeMe online community. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 17:116-122.
12. Wicks P, Rasouliyan L, Katic B et al. The real-world patient expe-

- rience of fingolimod and dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *BMC Research Notes* 2016; 9:434.
13. PatientsLikeMe Research. Available from: <http://news.patientslikeme.com/research>. Ultima consultazione: 20-3-2108.
 14. Apple Inc. ResearchKit e CareKit. Available from: <https://www.apple.com/it/researchkit/>. Ultima consultazione: 20-3-2108.
 15. University of Rochester. Parkinson's App Celebrates Milestone, Featured by Apple. Available from: <https://www.urmc.rochester.edu/news/story/4528/parkinsons-app-celebrates-milestone-featured-by-apple.aspx>. Ultima consultazione: 20-3-2108.
 16. Chan YY, Wang P, Rogers L et al. The Asthma Mobile Health Study, a large-scale clinical observational study using ResearchKit. *Nat Biotechnol* 2017; 35:354-362.
 17. Anderson M, Mc Cleary KK. On a path to a science of patient input. *Sci Trans Med* 2016; 8:1-5.
 18. Sofia F. Pazienti e sviluppo di terapie: 6 modi di partecipare. Available from: <https://www.sciencecompass.it/pazienti-e-sviluppo-di-terapie-6-modi-di-partecipare/>. Ultima consultazione: 20-3-2108.
 19. Bucci E, Zamboni V, Vergnano M et al. Social media as a source of real world data to collect patient experience. A pilot study in systemic lupus erythematosus. In pubblicazione
 20. Cordier JF. The expert patient: towards a novel definition. *Eur Respir J* 2014; 44:853-857.
 21. Padula MS, Ferrari G, Demurtas J et al. Approccio alla cronicità: la partnership dei medici di medicina generale con il paziente nella formazione di base dei professionisti della salute e nell'educazione terapeutica. *SIMG* 2016; 4:3-7.
 22. Boulet LP. The expert patient and chronic respiratory diseases. *Can Respir J* 2016; 2016:9454506.
 23. Facey K, Boivin A, Gracia J et al. Patients' perspectives in health technology assessment: a route to robust evidence and fair deliberation. *Int J Technol Assess Health Care* 2010; 26:334-340.
 24. Lo Scalzo A. Il coinvolgimento del paziente nell'HTA tra ricerca orientata al paziente e partecipazione diretta: concetti, metodi ed esperienze. *GIHTAD* 2017; 10:5.
 25. Geissler JG, Ryll B, Leto di Priolo S et al. Improving patient involvement in medicines research and development: a practical roadmap. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2017; 51:612-619.
 26. Recchia G, Barbon R, Mazzariol S, Taranto C. Paziente esperto, da passeggero a co-pilota della ricerca terapeutica? Una proposta di discussione. Available from: <http://forward.recentiproggressi.it/numero-3/il-coinvolgimento-nella-ricerca/>. Ultima consultazione: 20-3-2108.
 27. Gruppo di Lavoro "Paziente Esperto 2017". Paziente Esperto. Perché? Chi? Come? Verso una definizione condivisa. Documento di posizione. Available from: http://expertpatient.cloud/wp-content/uploads/2017/03/Paziente_Esperto_Versione-2_0.pdf. Ultima consultazione: 20-3-2108.
 28. Del Nero P, McGregor A. From patients to partners. *Science* 2017; 358:414.
 29. Patient-Centered Outcomes Research Institute. Financial Compensation of Patients, Caregivers, and Patient/Caregiver Organizations Engaged in PCORI-Funded Research as Engaged Research Partners. Available from: <https://www.pcori.org/sites/default/files/PCORI-Compensation-Framework-for-Engaged-Research-Partners.pdf>. Ultima consultazione: 20-3-2108.
 30. Moynihan R, Bero L. Toward a healthier patient voice. More independence, less industry funding. *JAMA Intern Med* 2017; 177:350-351.