

Fronteggiare l'inaffidabilità della letteratura da studi clinici

TOM JEFFERSON

Honorary Research Fellow, Centre for Evidence Based Medicine, Oxford; membro del board di *Recenti Progressi in Medicina*.

Pervenuto il 2 dicembre 2016.

Facing the unreliability of clinical trials literature.

Summary. Journal publications of randomized controlled trials ("literature") have so far formed the basis for evidence of the effects of pharmaceuticals and biologicals. In the last decade, progressively accumulating evidence has shown that literature is affected by reporting bias with evident implications for the reliability of any decision based on literature or its derivatives such as research synthesis. Another important factor is the growing body of evidence of the fragility of editorial quality control mechanisms in biomedicine and their easy exploitation for marketing purposes in the symbiosis between publishing and the pharmaceutical industry. Regulatory documents are probably more reliable than currently accessible other sources but there are many severe limitations to the long-term use of regulatory documents for research synthesis and decision-making. Instead of trying to reform the fields of research, industry, government, regulation and publishing, I propose basing public health decisions and reimbursement of any important interventions on independent trials and studies following the model pioneered by the Mario Negri Institute of Pharmacological Research.

Introduzione

Voglio aprire questo contributo con il presentare l'iniziativa Restoring Invisible and Abandoned Trials (RIAT), un appello alla pubblicazione dei risultati degli studi non originariamente resi pubblici¹. Un progetto che è quasi passato inosservato, sebbene sia stato sostenuto dal supporto di riviste scientifiche note (box 1) fino all'uscita della nuova versione - per l'appunto "restaurata" - dello studio 329 sulla paroxetina, finanziato da GlaxoSmithKline².

L'idea di fondo del RIAT prevede il restauro di studi clinici abbandonati dagli sponsor e dagli autori o che si sospetta siano stati soggetti a distorsioni. Abbandono e restauro sono termini eleganti per indicare che gli studi restano invisibili, talvolta per decenni dopo il loro completamento (figura 1) o sono stati pubblicati su riviste ma in maniera distorta. Le procedure del RIAT prevedono che sia gli sponsor sia gli autori originali siano avvertiti dell'intenzione di rivedere metodi e risultati dello studio, da parte di un gruppo di ricercatori indipendente. Il messaggio è semplice: "Fallo tu oppure lo faremo noi per te".

Dal momento che gli aspetti teorici e di metodo del RIAT sono disponibili pubblicamente e iniziano a essere più conosciuti^{1,2}, mi concentrerò in questo articolo sul contesto che ha reso possibile il RIAT, analizzando successivamente le implicazioni per il paradigma delle evidenze che sta oggi modificandosi.

Il contesto attuale

Il RIAT è una conseguenza della consapevolezza crescente delle scorciatoie prese dalle pubblicazioni dei trial clinici sulle riviste internazionali (d'ora in poi "letteratura").

Box 1. Riviste amiche dell'iniziativa RIAT (in ordine di adesione all'iniziativa).

- The BMJ
- PLoS Medicine
- Antiviral Therapy
- Cephalalgia
- Circulation
- Clinical Diabetes
- Diabetes
- Diabetes Care
- Diabetes Spectrum
- Headache
- Journal of Affective Disorders
- Journal of Infections
- JAMA
- JAMA Internal Medicine
- Journal of the American Medical Directors Association
- Lancet
- Pediatrics
- PLoS One
- Trials
- Journal of Negative Results in Biomedicine



Figura 1. L'iniziativa RIAT e il mondo nascosto dei dati degli studi sui medicinali. Grazie alla cortesia di Peter Doshi.

« Gli studi restano invisibili, talvolta per decenni dopo il loro completamento. »

Sin dall'inizio del Millennio, si sono rapidamente accumulate prove sull'inaffidabilità della letteratura sui medicinali, biologici e sui dispositivi medici. Lentamente, si sta andando verso un ripensamento del valore della letteratura come "evidenza"³⁻⁶. Il lavoro è stato possibile grazie a una serie di eventi legati tra loro. Citerò quelli che considero gli elementi determinanti, rimandando a una cronologia più completa sull'evoluzione della nostra conoscenza⁷.

Il primo fattore è la graduale scoperta che le fonti di prove in passato considerate affidabili (come i registri di trial e la letteratura) sono affette da *reporting bias*⁸⁻¹⁰. Con questo termine intendiamo la selezione sistematica dell'informazione e dei dati riportati in letteratura sulla base di criteri poco chiari. Il termine *reporting bias* comprende il più conosciuto *publication bias*¹¹⁻¹⁵ e altre forme ancora più insidiose di distorsione⁹. Studi che non sono stati registrati^{4,16,17} o voci nei registri che non sono state riportate o aggiornate^{17,18} o che sono state modificate senza motivo^{18,19}.

Il *reporting bias* comprende gli studi (come anche le meta-analisi basate sui loro risultati) le cui conclusioni, o *take-home messages*, vanno oltre le prove raccolte²⁰⁻²², il *reporting* limitato a esiti selezionati²³ e la mancata o parziale dichiarazione di danni riscontrati nel corso della sperimentazione^{8,24-27}. Tutto ciò conduce a un'enfaticizzazione dei risultati positivi (talvolta basata su outcome surrogati, come la risposta anticorpale), sui quali si baserà successivamente la comunicazione²⁸. In alcuni ambiti, poi, la letteratura è dominata da un ridotto numero di autori la cui produttività è strettamente da mettere in relazione con i rapporti con l'industria farmaceutica^{29,30}. Il *reporting bias* è presente in maniera coerente attraverso diverse aree della medicina³¹⁻³⁵ con riferimento sia a medicinali sia a interventi che non prevedono l'uso di farmaci^{36,37}.

Il secondo fattore è l'ostinazione del Nordic Cochrane Centre che, appellandosi allo European Ombudsman (Mediatore Europeo), ha portato l'agenzia regolatoria europea (European Medicines Agency - EMA) a modificare il livello di segretezza che caratterizza i documenti utilizzati come prove per assumere decisioni sui farmaci³⁸.

I report degli studi (chiamati *clinical study reports* - CSR) che sono stati resi accessibili dall'EMA a partire dal 2010 (e i pochi rilasciati prima di quell'anno attraverso dei contenziosi) costituiscono la base per il confronto tra le evidenze pubblicate e le evidenze presentate ai regolatori. Questi confronti hanno fino a oggi mostrato importanti discrepanze^{4,39,40}. I CSR sono documenti molto dettagliati e molto lunghi e comprendono il cosiddetto *core report*, il protocollo dello studio, le modifiche e le *analyses plan*, e forniscono una documentazione esauriente del trial, dello sviluppo del suo disegno e degli aspetti amministrativi⁴¹. La struttura del *core report* è simile a quella di un articolo originale con una sintesi

e un'introduzione seguita da metodi, risultati e discussione: lunga, però, centinaia di pagine. La forma del CSR fa sì che chiunque si trovi a dover preparare un articolo per una rivista, al fine di descrivere uno studio clinico, debba sintetizzare migliaia di pagine piene di informazioni in pochissime cartelle. Lo abbiamo definito *compression factor*: il più elevato da noi calcolato è stato di 8895, risultato della traduzione di 95.000 pagine per lo studio CAPRIE sul clopidogrel in un condensato di 11 pagine uscite su una rivista^{41,42}.

Con la compressione, la decisione su cosa far diventare oggetto di submission alla rivista (e, ancor più importante, la scelta di cosa non rendere oggetto di proposta) è lasciata a persone sconosciute. La logica e il giudizio su cosa rendere oggetto di compressione sono variabili non note, così da farle diventare probabili ma imperscrutabili fonti di *reporting bias*.

La letteratura (e i dati dei registri) non è all'altezza per completezza, rilevanza e affidabilità perfino a confronto con le review regolatorie pubblicamente disponibili, sebbene in questo secondo caso si tratti di un parere critico che non si presume possa rappresentare una descrizione completa dello studio⁴³.

Il terzo fattore connesso è il crescente insieme di evidenze sulla fragilità del controllo dei meccanismi editoriali in ambito biomedico e sulla facilità di aggirarli per scopi commerciali in questa pericolosa situazione di simbiosi tra le industrie editoriali e quelle farmaceutiche⁴⁴.

Mentre nessuno sa con certezza quanti siano i periodici scientifici, l'editoria di settore è un grande affare nelle mani di pochi editori⁴⁵. Alcune riviste traggono fino al 40% dei loro ricavi dal business dei reprint e da attività collegate come i congressi o i supporti educazionali⁴⁶, a fronte di un calo degli abbonamenti⁴⁷. Nel 2008, Drazen, editor del *New England Journal of Medicine*, riferì ai proprietari della rivista che «i risultati della raccolta di pubblicità e di quantitativi di reprint di articoli sono stati eccellenti nell'anno che si chiude, riuscendo a colmare di gran lunga la flessione dei ricavi dell'edizione cartacea della rivista che tutti gli editori stanno soffrendo»⁴⁸.

La revisione critica editoriale, il sempre lodato processo per determinare la qualità delle proposte di pubblicazione, è un requisito per l'indicizzazione delle riviste nelle banche dati bibliografiche principali, ma non è mai stata valutata onestamente, così che i suoi obiettivi ed esiti restano poco chiari⁴⁹⁻⁵¹. I package sintetici per la formazione di revisori hanno un impatto molto ridotto⁵².

Il ghost writing, il ghost management, il plagio e la frode hanno una prevalenza sconosciuta nella letteratura ma l'impatto anche di pochi casi è stato devastante per la sua credibilità⁵³⁻⁵⁷. La letteratura è diventato un ambito pericoloso con il proliferare di predatory publisher e di agenzie che offrono ai ricer-

catori di piazzare i loro articoli a fronte di una tariffa: il cosiddetto *article brokership*.

Il RIAT si concentra sul restauro di documenti pubblicati, dal momento che riconosce che la letteratura è ancora la base dell'evidenza. Comunque, in un ambiente in cui la scienza e il commercio finiscono col confondersi e in cui i controlli di qualità sono così inadeguati, non deve sorprendere che alcuni stiano iniziando a mettere in dubbio la base stessa del concetto di "prova" quale fondamento del paradigma della evidence-based medicine per il decision-making^{1,4,6}.

Sosterrò che, nella migliore delle ipotesi, i frutti della recente battaglia per la trasparenza sono temporanei e che a causa della fondamentale differenza di obiettivi e prospettive tra industria e ricerca di sanità pubblica è necessaria una soluzione a lungo termine in cui l'adozione da parte del "pubblico" di importanti interventi e prestazioni dovrebbe essere legata alla disponibilità di ricerca disegnata ed eseguita in modo indipendente, riproducibile e resa comunque pubblicamente accessibile.

Utilizzare documenti regolatori come evidenze

I CSR e altri documenti regolatori forniscono una fonte di prove alternativa per gestire le distorsioni della letteratura. I commenti di natura regolatoria sono contenuti in EMA European public Assessment Reports (EPAR) e FDA Drug Approval Packages (DAP), pubblicamente accessibili. I CSR permettono di esplorare in modo esauriente la storia e il disegno dello sviluppo di uno studio, dal protocollo al completamento, e sono corredati di riferimenti incrociati a tutte le diverse componenti (vedi anche la dichiarazione RIAT per la definizione di un lessico e di standard di contenuto dei CSR)¹.

Parti della submission di un'azienda produttrice (il cosiddetto *Modulo 2.5* o *Clinical Overview*) formano il contenitore e il contesto del CSR del trial che

sostiene la submission e forniscono una panoramica dettagliata degli studi nel programma di sviluppo delle evidenze. Per un revisore sistematico, il Modulo 2.5 è forse la parte più importante perché fornisce una overview completa e accurata di tutti i trial, pianificati, in corso o completati. Il Modulo 2.5 include i dettagli dei trial che possono non essere stati registrati (e talvolta non pubblicati) e permette una identificazione all'istante degli studi sui siti degli sponsor e dei registri, come un insieme coerente. Se si ha accesso a questi documenti, una ricerca in letteratura diventa ridondante.

In alcuni casi, EMA renderà disponibili dati di efficacia e sicurezza impulati o meta-analizzati, utilizzati a supporto della Marketing Authorization Application (MAA) in sintesi integrate della sicurezza ed efficacia (ISE e ISS) (tabella 1).

In breve, i documenti regolatori sono probabilmente molto più affidabili delle altre fonti più facilmente accessibili. La nostra revisione Cochrane sugli inibitori della neuraminidasi, che include solo materiale regolatorio e ignora qualsiasi dato pubblicato, è la prova che si tratta di una strada praticabile, sebbene in certa misura complessa. Lo è soprattutto per un gruppo alla prima esperienza nel gestire e sintetizzare una grande mole di documenti regolatori²⁴. Il DAP fornisce un'informazione di background importante per la revisione e per il contenuto incluso nella revisione. I CSR e parte dei Moduli sono stati resi disponibili dietro richiesta dall'EMA a partire dal 2010 e dalla metà del 2016 saranno disponibili sul sito dell'EMA senza bisogno di effettuare domanda⁵⁸.

La disponibilità dei documenti regolatori fornisce probabilmente un'alternativa a qualsiasi pubblicazione di studio sponsorizzato da aziende farmaceutiche come base per la ricerca e per la assunzione di decisioni e dovrebbe migliorare la possibilità di riprodurre gli studi. È un cambiamento di paradigma nella definizione di evidenza. I direttori di alcune riviste, con una decisione pionieristica, hanno reso la regi-

Tabella 1. Tipologia dei documenti regolatori e loro disponibilità.

Item	Sigla	Lunghezza in pagine	Contenuto	Fonte
Clinical Study Reports	CSR	1000s	Core report, modifiche, piano di analisi statistica (SAP), elenchi, modelli per il consenso, blank case report form	EMA**
Integrated Summary of Effectiveness or Safety	ISE ISS	100s	Dati impulati o sintetizzati in una meta-analisi	EMA*
Drug Approval Packages	DAP	100s	Report e corrispondenza del revisore	FDA
European Public Assessment Reports	EPAR	10s	Riassunto delle conclusioni del Committee for Medicinal Products for Human Use	EMA
Common Technical Document	CTD	100s	Panoramica (moduli 2.5 e 2.7)	EMA**

* Disponibile prospettivamente da metà 2016 (secondo la policy EMA 0070).

** Disponibile ora retrospettivamente secondo la EMA policy 0043 e prospettivamente da metà del 2016 (secondo la EMA policy 0070).

“ *Gli studi clinici sponsorizzati dall'industria non sono pianificati per rispondere a interrogativi di sanità pubblica o per supportare le politiche sanitarie.* ”

strazione dei trial un prerequisito per la pubblicazione nelle loro riviste, ma non è facile chiedere a un peer reviewer non retribuito di valutare quintali di CSR soprattutto nel breve volgere del tempo nel quale si prevede sia completata la revisione di un lavoro.

Inoltre, la compressione del contenuto in poche pagine continua a essere un problema, sebbene in questi casi il lettore abbia la possibilità di confrontare le fonti con l'articolo, cosa comunque improbabile al di fuori di una situazione di revisione formale di uno studio.

Il lavoro necessario per ottenere i CSR e la loro complessità sono le probabili ragioni per cui fino a ora essi non sono stati inclusi nelle sintesi di ricerca e l'interesse per il loro utilizzo è assente⁵⁹. Se non bastasse, la maggior parte degli strumenti utilizzati nel lavoro di sintesi (come il Cochrane Risk of bias tool) deve essere adattata prima di poter essere usata per lavorare su documenti regolatori²⁴ così che i metodi e la prassi di revisione dovrebbero essere modificati⁶⁰.

A prima vista, gli EPAR e i DAP dovrebbero costituire una alternativa più percorribile. Pubblicamente accessibili, più brevi e facili da leggere. I report dei funzionari dell'FDA forniscono una valutazione autorevole delle submission dei produttori e riportano perfino le analisi successive dei dati dei trial condotte dalla FDA su un limitato numero di studi.

Si tratta di revisioni di qualcosa che resta invisibile, dal momento che la FDA non rilascia i CSR e il loro uso isolato a scopo di ricerca finisce col somigliare, concettualmente, a condurre una revisione sistematica basandosi soltanto sui pareri dei revisori che hanno svolto la peer review. L'uso esclusivo dei DAP contraddice le regole fondamentali del lavoro di sintesi della ricerca, poiché non permette una valutazione critica di prima mano della metodologia seguita nelle sperimentazioni.

Altro limite grave dell'uso a lungo termine di documenti regolatori per il lavoro di sintesi e di decision-making è che essi sono disponibili oggi soltanto per quei preparati riguardo ai quali la FDA ha già preso una decisione, mentre non lo sono per quelli che non hanno seguito la procedura presso l'agenzia e per tutti i prodotti che non siano classificati come "farmaceutici".

Infine, gli studi clinici sponsorizzati dall'industria non sono pianificati per rispondere a interrogativi di sanità pubblica o per supportare le politiche sanitarie, ma per finalità di registrazione e di marketing. Il disegno e la rendicontazione delle sperimentazioni sono condizionati da fattori commerciali, la popolazione studiata è solitamente selezionata e i confronti sono spesso di discutibile significatività clinica. L'accesso ai documenti regolatori e il loro uso per il decision-making non sono destinati a cambiare questo scenario e, nella migliore delle ipotesi, potranno contribuire solo a un temporaneo miglioramento.

Good Pharma

In un mondo in cui i costi sanitari stanno andando velocemente alle stelle, abbiamo ancora bisogno di una soluzione a lungo termine che ci aiuti a produrre ricerca di qualità che sia rilevante per l'assistenza sanitaria di tutti i giorni. L'accesso ai documenti regolatori non può darci questa soluzione. Una sintesi efficace della crisi in cui ci ha condotto il ricorso a prove scaturite da una ricerca orientata da scopi commerciali ci viene fornita da un campo molto studiato, quello dei farmaci oncologici⁶¹. I costi dei nuovi medicinali e dei biologici utilizzati in oncologia sono talmente elevati che gli oncologi hanno coniato una nuova espressione: tossicità finanziaria. È stato proposto un sistema di valutazione – indubbiamente crudele ma realistico – che aiuta a pesare l'impatto di questi nuovi prodotti una volta acquistati privatamente. I livelli di "tossicità" vanno da 1 (cambiamento dello stile di vita e impossibilità di potersi permettere delle vacanze) a 4 (insolvenza personale e pensieri suicidari)⁶².

A ogni buon conto, le prove dei benefici dei nuovi farmaci oncologici non sono clamorose nonostante il loro impatto sui budget dei dipartimenti di oncologia⁶³. La società nel suo complesso dovrebbe contrastare la deriva verso la "medicina delle promesse" e il suo parallelo regolatorio dell'adaptive licensing (AL), potenzialmente molto pericoloso.

La medicina delle promesse è un termine che ho tratto dal suggestivo lavoro di Davis e Abraham, che hanno coniato l'espressione "scienza delle promesse"^{64,65}. Il concetto di medicina delle promesse è basato sull'assunzione che il marketing precoce dei nuovi farmaci (che solitamente costano di più dei meno recenti) dia dei benefici ai pazienti (box 2).

Per aprire le porte al marketing precoce, i regolatori hanno proposto l'AL come una serie di diversi passaggi al market access, che prevedano che la raccolta delle prove avvenga prevalentemente in una fase successiva alla commercializzazione, al fine di costruire un corpo di evidenze sul quale basare decisioni successive.

Nel 2012, lo AL è stato definito come «un approccio flessibile, programmato prospetticamente, per le attività regolatorie di medicinali e di biologici, che si volge attraverso fasi iterative di raccolta di prove per ridurre le incertezze, seguite dalla valutazione regolatoria e dalla licenza adattiva. L'AL cerca di massimizzare l'impatto positivo dei nuovi farmaci sulla salute pubblica equilibrando l'accesso tempestivo dei malati alle cure con la necessità di valutare e fornire informazioni adeguate e in evoluzione su benefici e danni, così che possano essere prese decisioni migliori e più informate sull'assistenza al paziente»⁶⁶.

Altri possibili benefici dell'AL sono la riduzione del ricorso all'utilizzo off-label dei medicinali e una

Box 2. I principi evidence-free della medicina basata sulle promesse.

- I nuovi farmaci sono più efficaci e sicuri di quelli già disponibili (corollario: nuovo=innovativo).
- A prescindere dal costo, i nuovi farmaci sono più costo-efficaci di quelli esistenti.
- I pazienti che hanno effettuato uno switch in favore del nuovo farmaco X saranno comunque contenti di tornare ad assumere il medicinale col quale erano in cura se il farmaco X non superasse gli ostacoli successivi alla sua commercializzazione.
- I medici hanno un comportamento neutrale a questi problemi.
- L'ingresso precoce sul mercato è comunque una cosa positiva per la società (a prescindere che questa rapidità sia dovuta alle norme già oggi attive o che sia la conseguenza del cosiddetto *adaptive licensing*).
- I meccanismi attuali o quelli proposti per l'assetto regolatorio precedente o successivo alla commercializzazione dei farmaci sono adeguati a rispondere all'impegno al quale sono preposti.
- I meccanismi attuali o quelli proposti per l'assetto regolatorio precedente o successivo alla commercializzazione intendono capovolgere o limitare le decisioni sbagliate prese inizialmente.
- I sistemi informativi di cui disponiamo possono sostenere questi processi con un'aggiornata informazione indipendente (o minimamente condizionata).

maggior fiducia nelle evidenze derivanti da studi osservazionali, che si supponga riflettano la realtà sui luoghi dell'assistenza in modo più fedele di quanto non sia possibile ottenere attraverso le sperimentazioni cliniche.

Considerate le potenzialità dell'AL di modificare le procedure regolatorie e la clinica, di quali prove disponiamo per pensare che le premesse che sono alla base dell'AL siano corrette? Le prove non sono molte. Una revisione Cochrane ha dimostrato che solo in poco più della metà dei casi i nuovi trattamenti si rivelano migliori di quelli di cui si dispone e si tratta di dati desunti soltanto dagli studi indipendenti, sostenuti da pochi o da nessun incentivo commerciale⁶⁷.

Nel 2011, la rivista indipendente di informazione sui farmaci *Prescrire* ha classificato il 60% (58/97) dei nuovi farmaci o delle nuove indicazioni introdotte nel 2010 come "niente di nuovo" o "inaccettabile"⁶⁸. Nel 2013 le proporzioni erano simili sulla base di 90 prodotti esaminati⁶⁹. Questi dati combaciano con le prove che scaturiscono da una revisione che ha considerato la tendenza crescente – nelle ultime due decadi – a uno sviluppo e una registrazione accelerata dei nuovi medicinali da parte della FDA. Gli autori osservano che «nonostante programmi accelerati dovrebbero essere strettamente limitati ai farmaci che forniscono un progresso clinico degno di nota, questo trend è in realtà determinato da medicinali che non sono first-

in-class e pertanto non sembrano potenzialmente innovativi»⁷⁰. Gran parte delle altre affermazioni sono errate o semplicemente non sono provate. Abbiamo prove sufficienti che dimostrano la riluttanza o i ritardi delle agenzie regolatorie a rivedere decisioni sbagliate⁶⁵, a richiamare gli sponsor al rispetto degli impegni assunti per la fase post-marketing⁷¹ e ad agire nei casi di cattiva condotta scoperti nel corso di ispezioni sull'attività di ricerca⁷². Probabilmente, la cosa più strana di questo elenco di mancanze del regolatorio è l'assenza di una direttiva che abbia consentito l'applicazione della legge federale statunitense (Food and Drug Administration Amendments Act - FDAA) del 2007 riguardante la piena trasparenza dei risultati a distanza di 12 mesi dalla conclusione degli studi.

A parte le implicazioni etiche del non riportare i dati di sperimentazioni condotte sull'uomo, l'incapacità di far rispettare la legge determina una perdita di risorse pubbliche^{73,74}. Una revisione sistematica della letteratura sul ritiro dal mercato di recenti medicinali ha evidenziato un ritardo di 1-2 anni dalla prima attribuzione di decessi a un nuovo prodotto⁷⁵. Sebbene gli autori non abbiano calcolato il carico di mortalità attribuibile al ritardo dei regolatori, i risultati contraddicono la pubblica accoglienza della proposta di *adaptive licensing* e della medicina delle promesse. Nel loro libro *Good Pharma*⁶⁵, Donald Light e Antonio Maturo forniscono quella che sembra un'alternativa che ha già dato prova di validità, come testimonia la storia – dal 1961 a oggi – dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, che prende il nome da un gioielliere filantropo milanese. Il Negri propone un modello originale di disegno e di conduzione delle sperimentazioni. La pietra portante è nella convinzione della trasparenza della scienza (open science: nessun brevetto sui composti studiati e condivisione dei dati), nel basare ogni nuovo quesito di ricerca su una revisione sistematica sull'argomento, sull'attenzione per uno sguardo clinico e per il mancato ricorso a endpoint surrogate che abbiano un collegamento poco chiaro agli esiti di campo che dovrebbero essere valutati.

La tabella 2 mette a confronto il modello del Negri con quello industriale, definiti dagli autori rispettivamente "farmacologico" e "farmaceutico". Quello che più colpisce è la diversità negli obiettivi e dei punti di vista che ne discendono, e l'implementazione dei due concetti. La profonda differenza tra le due strategie rende di fatto impossibile qualsivoglia critica ai comportamenti delle industrie che sia basata su giudizi etici, a eccezione naturalmente dei casi di frode o di cattiva condotta. Gli obiettivi di un approccio aziendale e di uno di sanità pubblica sono semplicemente inconciliabili. Light e Maturo ci ricordano che la medicina basata sulle promesse si basa su una seria gestione del rischio, laddove le norme a carattere regolatorio sono state introdotte negli anni Sessanta proprio – e in primo luogo – per minimizzare la probabilità che il rischio si venisse a determinare.

Da medico, non comprendo come possa essere possibile agire accettando questi rischi – e sulla vita delle persone – anche considerati i benefici, spesso

Tabella 2. Ricerca farmaceutica (a sinistra) vs ricerca farmacologica (a destra), secondo il modello dell'Istituto Mario Negri (modificata da Light e Maturò ⁶⁵).	
L'obiettivo è massimizzare il numero dei nuovi prodotti brevettabili e dei profitti da loro derivanti in mercati protetti dai governi. I benefici clinici per i pazienti sono secondari.	L'obiettivo è conseguire benefici clinici soddisfacendo bisogni di salute di pazienti o di popolazione, senza considerare la convenienza degli interventi sviluppati.
Pur promettenti, non sono considerati agenti che non possano essere brevettati.	Sono considerati tutti gli agenti potenzialmente utili, senza guardare alla loro brevettabilità.
La ricerca è coordinata da funzionari per massimizzare i profitti. Progetti o team impegnati in aree o su ambiti di malattia di scarsa convenienza non sono finanziati o sono abbandonati. Le priorità vengono riconsiderate con la rivalutazione delle aspettative di mercato.	La ricerca è condotta dai ricercatori stessi e supportata dallo scambio di vedute e dal confronto con i colleghi.
La ricerca è finanziata da profitti elevati derivanti da prezzi protetti da accordi con le istituzioni. Qualsiasi risultato della ricerca è brevettato.	La ricerca si finanzia nel modo tradizionale – grant, contratti – con partner sia pubblici, sia privati. Nulla è vincolato da brevetto.
La ricerca a breve termine si concentra su modeste variazioni di prodotti esistenti. Poca ricerca di base.	La ricerca di lunga durata è finalizzata a risolvere problemi clinici.
La "innovazione" è misurata da nuove molecole, dalla consacrazione di prodotti "best in class", anche se dal punto di vista clinico non garantiscono vantaggi.	La "innovazione" è misurata sul miglioramento delle condizioni di salute di pazienti o sulla riduzione della sofferenza dei malati.
I processi sono orientati alla segretezza e le informazioni sui progetti, i progressi ottenuti, i fallimenti, i successi, gli investimenti, le strategie brevettuali sono coperti per il timore che possano dare vantaggi ai concorrenti.	I processi sono orientati alla trasparenza, alla condivisione, alla creazione di reti di ricercatori: ogni risultato è pubblicato. Si condividono soluzioni nuove, metodi, strategie per trovare interventi efficaci.
Il ghost management o il ghost writing condizionano la conoscenza.	I ricercatori sono autori dei propri contributi.
Si sviluppano nuovi farmaci anche solo leggermente diversi da altri già disponibili destinati al trattamento di patologie che garantiscano una elevata convenienza economica.	La ricerca tende a identificare nuovi farmaci di maggiore efficacia nella cura di patologie gravi e per le quali – spesso – non siano disponibili terapie.
Gli studi sperimentali sono disegnati per minimizzare le evidenze di danno e massimizzare quelle di beneficio in popolazioni selezionate che tendono a escludere chi potrebbe manifestare reazioni avverse e ad arruolare chi è più probabile tragga vantaggio dalle terapie studiate. Spesso sono esclusi anziani, donne e pazienti con comorbidità.	Gli studi sono disegnati per valutare esiti clinici sulle popolazioni che assumeranno il farmaco. La valutazione riguarda la superiorità dell'intervento sui trattamenti standard, a prescindere dallo stato dei pazienti. È tenuta in considerazione la molteplicità dei pazienti nel setting reale di cura.
Gli studi sono concepiti e avviati per produrre migliori informazioni a fini di marketing e per coinvolgere medici. Molto costosi, si "misura" qualsiasi cosa per trovare qualcosa.	Gli studi sono avviati dopo una considerazione attenta di ciò che è già noto e dopo un lavoro attento alla definizione degli endpoint più solidi. Senza fronzoli, semplici e poco costosi (il costo per paziente arruolato è pari a circa 1/10 di quello sostenuto negli studi sponsorizzati).
I medici e anche i pazienti sono remunerati al punto che essere coinvolti conviene. Questo può condizionare il disegno, i dati e i risultati.	I pazienti non percepiscono un compenso, i medici sono remunerati poco o per nulla. Gli studi sono parte delle attività del sistema sanitario nazionale.
L'obiettivo è arruolare più pazienti prestando relativa attenzione ai possibili rischi. Il costo per i contribuenti è pari a circa 1.000 miliardi di dollari.	L'obiettivo è massimizzare il numero di farmaci utili, a basso costo, minimizzando il consumo di medicinali. Il costo per i contribuenti è pari a circa 1/5 di quello degli studi sponsorizzati.

così trascurabili. Vale la pena di leggere *Good Pharma* per rendersi conto di come il modello del Negri abbia prodotto risultati d'eccellenza, come per esempio quelli ottenuti al termine degli studi del Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI); allo stesso tempo, ci si rende conto di come la ricerca farmaceutica possa essere vista alla stregua di un rischioso investimento a lungo termine piuttosto che di un generatore di innovazioni dirompenti utili nella pratica quotidiana, quelle

che vengono benevolmente descritte dai media e dai ricercatori a caccia di finanziamenti.

Una volta comprese le diversità tra l'approccio farmaceutico e farmacologico, la soluzione della fase successiva è relativamente semplice, ammesso che la società abbia la volontà di adottare e trarre vantaggio dalla ricerca sanitaria pubblica. Le evidenze mostrano che il sistema attuale che regola le attività dell'industria, anche per l'essere caratterizzato da una forte simbiosi (pubblico e privato beneficiano l'uno

dell'altro), è semplicemente impossibile da riformare o da cambiare senza una completa rivoluzione, che personalmente ritengo improbabile.

Pertanto, il sistema regolatorio dovrebbe portare avanti ogni possibile elemento capace di aumentare la trasparenza. A ogni modo, qualsiasi decisione riguardante il rimborso di interventi sanitari di rilievo erogati dal servizio sanitario pubblico dovrebbe essere basata su prove derivanti da ricerche indipendenti prodotte e analizzate dalle pubbliche istituzioni. Nell'Unione Europea, considerata la prevalenza di una copertura sanitaria universale finanziata pubblicamente, un principio del genere sarebbe coerente con la filosofia di Beveridge. Una proposta del genere può sollevare molte, prevedibili obiezioni. Il "time-to-market" è una componente essenziale della medicina basata sulle promesse. Persino ammettendo una precoce attenzione della ricerca sanitaria pubblica per gli interventi più promettenti, si può verificare un ritardo nella conclusione delle sperimentazioni e nella conseguente assunzione di decisioni. A ogni buon conto, Light e Maturo⁶⁵, così come Davis e Abrahamson⁶⁴ ci ricordano di nuovo che non esistono prove che dimostrino benefici per la società derivanti da un accesso veloce a nuovi interventi sanitari.

Anche il finanziamento di una rete internazionale indipendente di ricercatori può rappresentare un ostacolo, ma considerato il modello del Mario Negri il supporto congiunto di pubblico e privato potrebbe tradursi in una fonte condivisa di risorse, evitando ogni finanziamento diretto. Il modello proposto dal Negri fornisce anche una guida per la formazione e la costruzione di una visione prospettica che potrebbe essere quella propria di ricercatori indipendenti. Gli argomenti sui quali concentrare la ricerca potrebbero non essere limitati ai soli medicinali ma potrebbero essere definiti pubblicamente, secondo modalità non condizionate da interessi privati.

Ciò che è sicuro è che, nell'acronimo EBM, il significato di quella E sta cambiando. Probabilmente in meglio.

Conflitti di interesse: l'autore è destinatario di un finanziamento da parte dello UK Institute for Health Research finalizzato alla sintesi di due revisioni Cochrane. Inoltre, percepisce i diritti dalle vendite di libri da parte di Blackwell e Il Pensiero Scientifico Editore. Occasionalmente, accetta di essere intervistato da aziende nell'ambito di ricerche di mercato. Nel 2014-2015 ha fatto parte di due advisory board di Boehringer e di un Independent Data Monitoring Committee di Sanofi Pasteur; ha ricevuto grant dal Cochrane Methods Innovations Fund per sviluppare una guida alla produzione di revisioni sistematiche da dati regolatori.

Ringraziamenti: Luca De Fiore, Mark Wilson, Maurizio Bonati, John Noble, Mickey Nardo, Peter Doshi. Si ringrazia anche il Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra sul quale l'articolo è stato pubblicato nella versione spagnola.

Bibliografia

1. Doshi P, Dickersin K, Healy D, Vedula SS, Jefferson T. Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings. *BMJ* 2013; 346: f2865.

2. Le Noury J, Nardo JM, Healy D, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 2015; 351: h4320.
3. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005; 2: e124.
4. Jefferson T, Doshi P, Thompson M, Heneghan C. Ensuring safe and effective drugs: who can do what it takes? *BMJ* 2011; 342: c7258.
5. Doshi P, Jones MA, Jefferson T. Rethinking credible evidence synthesis. *BMJ* 2012; 344: d7898.
6. Alper BS, Fedorowicz Z, Strite SA, Stuart ME, Shaughnessy AF. Evolution of evidence-based medicine to detect evidence mutations. *J R Soc Med* 2015; 108: 8-10.
7. Pansieri C, Pandolfini C, Bonati M. The evolution in registration of clinical trials: a chronicle of the historical calls and current initiatives promoting transparency. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 1159-64.
8. Lundh A, Sismondo S, Lexchin J, Busuioic OA, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: MR000033. doi: 10.1002/14651858.MR000033.pub2.
9. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüller Y-B, Kölsch H, Kaiser T. Reporting bias in medical research: a narrative review. *Trials* 2010; 11: 37.
10. Song F, Parekh S, Hooper L, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-193.
11. Dickersin K, Min YI. Publication bias: the problem that won't go away. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 703: 135-46; discussion 146-8.
12. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One* 2008; 3: e3081.
13. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252-60.
14. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: MR000006.
15. Ross JS, Tse T, Zarin DA, Xu H, Zhou L, Krumholz HM. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross sectional analysis. *BMJ* 2012; 344: d7292.
16. Chan A-W, Song F, Vickers A, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet* 2014; 83: 257-66.
17. Prayle AP, Hurley MN, Smyth AR. Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study. *BMJ* 2012; 344: d7373.
18. Huić M, Marušić M, Marušić A. Completeness and changes in registered data and reporting bias of randomized controlled trials in ICMJE journals after trial registration policy. *PLoS One* 2011; 6: e25258.
19. Bourgeois FT, Murthy S, Mandl KD. Outcome reporting among drug trials registered in ClinicalTrials.gov. *Ann Intern Med* 2010; 153: 158-66.
20. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167-70.
21. Yank V, Rennie D, Bero LA. Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. *BMJ* 2007; 335: 1202.
22. Dunn AG, Arachi D, Hudgins J, et al. Financial conflicts of interest and conclusions about neuraminidase inhibitors for influenza. An analysis of systematic reviews. *Ann Intern Med* 2014; 161: 513-8.

23. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials. *JAMA* 2004; 291: 2457-65.
24. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD008965 doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
25. Saini P, Loke YK, Gamble C, Altman DG, Williamson PR, Kirkham JJ. Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ* 2014; 349: g6501.
26. Hughes S, Cohen D, Jaggi R. Differences in reporting serious adverse events in industry sponsored clinical trial registries and journal articles on antidepressant and antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2014; 4: e005535.
27. Belknap SM, Aslam I, Kiguradze T, et al. Adverse event reporting in clinical trials of finasteride for androgenic alopecia: a meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 600-6.
28. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Debalini MG, Rivetti A, Demicheli V. Study quality, concordance, take home message, funding and impact. Their relationship in influenza vaccines studies. *BMJ* 2009; 338: b354.
29. Wager E. Are prolific authors too much of a good thing? *BMJ* 2015; 351: h2782.
30. Holleman F, Uijldert M, Donswijk LF, Gale EAM. Productivity of authors in the field of diabetes: bibliographic analysis of trial publications. *BMJ* 2015; 351: h2638.
31. Garattini S, Perico N. Drug development: how academia, industry and authorities interact. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 602-10.
32. De Oliveira GS Jr, Jung MJ, McCarthy RJ. Discrepancies between randomized controlled trials, registry entries and content of corresponding manuscripts reported in anesthesiology journals. *Anesth Analg* 2015; 121: 1030-3.
33. Raghav KP, Mahajan S, Yao JC, et al. From protocols to publications: a study in selective reporting of outcomes in randomized trials in oncology. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3583-90.
34. Roest AM, de Jonge P, Williams CD, et al. Reporting bias in clinical trials investigating the efficacy of second-generation antidepressants in the treatment of anxiety disorders: a report of 2 meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 500-10.
35. Le A, Moran CM, Bezuhly M, Hong P. Duplicate publications and related problems in published papers on oral and maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015; 53: 546-9.
36. Driessen E, Hollon SD, Bockting CL, et al. Does publication bias inflate the apparent efficacy of psychological treatment for major depressive disorder? A systematic review and meta-analysis of US National Institutes of Health-funded trials. *PLoS One* 2015; 10: e0137864.
37. Chang L, Dhruva SS, Chu J, Bero LA, Redberg RF. Selective reporting in trials of high risk cardiovascular devices: cross sectional comparison between premarket approval summaries and published reports. *BMJ* 2015; 350: h2613.
38. European Medicines Agency. European Medicines Agency policy on access to documents (related to medicinal products for human and veterinary use). 2010. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/11/WC500099473.pdf
39. Wieseler B, Wolfram N, McGauran N, et al. Completeness of reporting of patient-relevant clinical trial outcomes: comparison of unpublished clinical study reports with publicly available data. *PLoS Med* 2013; 10: e1001526.
40. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009; 361: 1963-71.
41. Doshi P, Jefferson T. Clinical study reports of randomised controlled trials: an exploratory review of previously confidential industry reports. *BMJ Open* 2013; 3: e002496.
42. CAPRIE Steering Committee. A randomised blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
43. Köhler M, Haag S, Biester K, et al. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015; 350: h796.
44. Horton R. Offline: what is medicine's 5 sigma? <http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736%2815%2960696-1.pdf>
45. Larivière V, Haustein S, Morgeon P. The oligopoly of academic publishers in the digital era. *PLoS One* 2015; 10: e0127502.
46. Lundh A, Barbateskovic M, Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Conflicts of interest at medical journals: the influence of industry-supported randomised trials on journal impact factors and revenue: cohort study. *PLoS Med* 2010; 7: e1000354.
47. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med* 2005; 2: e138.
48. Massachusetts Medical Society. 2008 annual report. Chapter 58. MMS, 2008:10.
49. Jefferson T, Rudin M, Brodney Folse S, Davidoff F. Editorial peer review for improving the quality of reports of biomedical studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; MR000016.
50. Smith R. Peer review: a flawed process at the heart of science and journals. *J R Soc Med* 2006; 99: 178-82.
51. Jefferson T, Wager E, Davidoff F. Measuring the quality of editorial peer review. *JAMA* 2002; 287: 2786-90.
52. Schroter S, Black N, Evans S, et al. What errors do peer reviewers detect, and does training improve their ability to detect them? *J R Soc Med* 2008; 101: 507-14.
53. Kaplan S. Major publisher retracts 64 scientific papers in fake peer review outbreak. *The Washington Post*, 18 agosto 2015 (ultimo accesso 29 dicembre 2015).
54. Sisondo S. Ghost management: how much of the medical literature is shaped behind the scenes by the pharmaceutical industry. *PLoS Med* 2007; 4: e286.
55. Stretton S. Systematic review on the primary and secondary reporting of the prevalence of ghostwriting in the medical literature. *BMJ Open* 2014; 4: e004777.
56. Cohen D. Complications: tracking down the data on oseltamivir. *BMJ* 2009; 339: b5387.
57. Basken P. Major fraud plea has university scientists regretting journal article - Percolator - Blogs. *The Chronicle of Higher Education* blog (Percolator) 20 novembre 2013. <http://chronicle.com/blogs/percolator/major-fraud-plea-has-university-scientists-regretting-journal-article/33713> (ultimo accesso 29 dicembre 2015).
58. Jefferson T. The EMA revolution gathers pace. *BMJ Blogs* 2015; 30 giugno. <http://blogs.bmj.com/bmj/2015/06/30/tom-jefferson-the-ema-revolution-gathers-pace/> (ultimo accesso 29 dicembre 2015).
59. Schroll JP, Bero L, Gøtzsche PC. Searching for unpublished data for Cochrane reviews: cross sectional study *BMJ* 2013; 346: f2231.
60. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Risk of bias in industry-funded oseltamivir trials: comparison of core reports versus full clinical study reports. *BMJ Open* 2014; 4: e005253.

61. Light DW, Lexchin J. Why do cancer drugs get such an easy ride? *BMJ* 2015; 350: h2068.
62. Khera N. Reporting and grading financial toxicity. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3337-8.
63. Perrone F. Sostenibilità e nuovi farmaci antitumorali. *Recenti Prog Med* 2015; 106: 11-3.
64. Davis C, Abrahamson J. Unhealthy pharmaceutical regulation: innovation, politics and promissory science. New York: Palgrave Macmillan, 2013.
65. Light DW, Mauro AR. Good Pharma. The public-health model of the Mario Negri Institute. New York: Palgrave Macmillan, 2015.
66. Eichler HG Oye K, Baird LG, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 426-37.
67. Djulbegovic B, Kumar A, Glasziou PP, et al. New treatments compared to established treatments in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: MR000024. doi: 10.1002/14651858.MR000024.pub3
68. New drugs and indications in 2010: inadequate assessment, patients at risk. *Prescrire Int* 2011; 20: 105-7, 109-10.
69. New drugs and indications in 2013. *Prescrire Int* 2014; 148: 107-10.
70. Kesselheim AS, Wang B, Franklin JM, Darrow JJ. Trends in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987-2014: cohort study. *BMJ* 2015; 351: h4633.
71. Fain K, Daubresse M, Alexander GC. The Food and Drug Administration Amendments Act and postmarketing commitments. *JAMA* 2013; 310: 202-4.
72. Seife C. Research misconduct identified by the US Food and Drug Administration. Out of sight, out of mind, out of the peer-reviewed literature. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 567-77.
73. Anderson ML, Chiswell K, Peterson ED, Tasneem A. Compliance with results reporting at ClinicalTrials.gov. *N Engl J Med* 2015; 372: 1031-9.
74. Buck S. The FDA could earn over \$60 million a day from enforcing the law. <http://healthaffairs.org/blog/2015/10/14/the-fda-could-earn-over-60-million-a-day-from-enforcing-the-law/>
75. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Delays in the post-marketing withdrawal of drugs to which deaths have been attributed: a systematic investigation and analysis. *BMC Med* 2015; 13: 26.