2 • EBM: CONFLITTI DI INTERESSI E TRUCCHI DEL MESTIERE

Marco Bobbio, Pietro Dri, Alessandro Liberati

EBM E CONFLITTI DI INTERESSI

Un'importante consapevolezza acquisita nell'era dell'EBM riguarda la pericolosità e pervasività dei conflitti di interesse (CdI) in campo scientifico e sanitario.

Come ha recentemente affermato in un saggio dal titolo emblematico, *Il Conflitto Epidemico*,[1] l'economista Guido Rossi «il CdI sta trasformando il mondo in cui viviamo conferendogli una fisionomia che stentiamo a riconoscere, e permea l'economia, il mercato, la finanza, la politica e perfino il costume. E la cosa peggiore è che in molti casi esso viene considerato come un fatto di fondo normale». Il CdI non è nato oggi – afferma sempre Rossi – ed è anzi sempre esistito, tanto che le forme di base del contratto sociale, soprattutto in economia, sono state create per tenerlo sotto controllo. «Che un venditore cerchi di ottenere il prezzo più alto possibile per una merce rientra nella normale disciplina dei contratti di compravendita. Ma la soglia si supera quando per dolo, violenza, errore o anche solo approfittando del proprio vantaggio, il venditore danneggi l'acquirente».

Al di là dei significati specifici che si possono dare al termine CdI, quindi, alla sua radice c'è sempre uno squilibrio a favore di uno degli attori della transazione che si trova, formalmente o di fatto, a rappresentare un interesse non solo personale ma anche del suo gruppo di riferimento o dei suoi mandanti. Sempre Rossi sostiene, giustificando il titolo dato al suo saggio, che il CdI è oramai passato dallo stato endemico a quello epidemico in quanto non riguarda più solo singoli individui ma la gran parte degli attori.

E in medicina come stiamo? Il tema dei CdI è stato affrontato essenzialmente in relazione alla ricerca e alla pubblicazione dei suoi risultati sulle riviste scientifiche; molto meno invece per quanto riguarda l'esercizio e la regolazione dell'attività professionale, anche se le istanze in cui uno o più CdI possono sussistere sono molto ampie e serie.

L'allarme è stato lanciato di recente da parte dei direttori delle più importanti riviste scientifiche con una serie di considerazioni a tutto campo che vanno dalla perdita di indipendenza dei ricercatori e dalla pervasività dell'influenza degli sponsor commerciali fino ai problemi legati alla libertà e autonomia nella pubblicazione e diffusione dei risultati da parte dei ricercatori che partecipano a studi clinici.[2]

Secondo la classica definizione proposta circa dieci anni fa da Thompson sul *New England Journal of Medicine*[3] «i conflitti di interessi rappresentano quell'insieme di condizioni in cui il giudizio professionale relativo a un interesse primario (come il benessere di un paziente o la validità di una ricerca) può essere influenzato in modo improprio da interessi secondari (come un vantaggio economico)». Il CdI riguarda evidentemente sia le singole persone sia le istituzioni e trova il suo fondamento nella situazione di asimmetria informativa che caratterizza sia la relazione tra singolo paziente e singolo medico sia l'insieme dei singoli cittadini/pazienti nei confronti della comunità scientifica o delle istituzioni sanitarie.

Da questo punto di vista vi è un generale accordo nel ritenere che il CdI sia essenzialmente uno stato, una condizione e non un comportamento specifico e che, come tale, sia in larga parte indipendente dalla volontà del soggetto, sussistendo a prescindere dai comportamenti stessi, compresi quelli eventualmente assunti per rendere almeno evidente e palese («disclosure») la sussistenza dei CdI stessi. In altre parole, per poter qualificare una situazione come foriera di CdI è sufficiente che esistano obblighi verso più soggetti (portatori di interessi) da parte di un singolo individuo e non è necessario che l'eventuale possibile beneficio sia stato effettivamente ottenuto.

In questo capitolo discuteremo il tema del CdI da un'angolazione specifica, considerando cioè se le regole dell'EBM siano adeguate o meno a rendere più trasparenti le regole del gioco e a rendere meno pericolosi i trucchi con i quali la metodologia della ricerca può essere utilizzata per addomesticare i risultati. Si rimanda invece a un recente saggio per quanto riguarda una trattazione più esaustiva delle diverse problematiche legate al CdI.[4]

Questa angolazione ci è suggerita in modo specifico da uno degli elementi che costituisce il filo rosso del libro che state leggendo, e cioè la necessità di ridimensionare gli «EBM-entusiasti», coloro cioè che hanno sostenuto in questi anni l'idea che la pratica dell'EBM si possa riassumere nell'equazione «EBM = tool kit di regole metodologiche + Medline», giustamente, anche se non disinteressatamente, criticata da molti. Non c'è dubbio che anche l'industria farmaceutica abbia saputo in questi anni utilizzare i principi dell'EBM per sfornare ricerche medologicamente ineccepibili, ma non infrequentemente discutibili sul piano della rilevanza e delle finalità.

EBM E CONTROLLO DELLA RICERCA

C'è da tempo un unanime consenso sul fatto che le ricerche senza fondamento etico sono dannose e non vanno pubblicate,[5 6] così come in un processo non devono essere utilizzate prove ottenute in maniera illegale.[7]

Non bisogna però restringere l'attenzione alla dicotomia tra liceità o non liceità perché esiste un *continuum* di violazioni alla metodologia della ricerca, non tali da essere considerate fraudolente, ma che di fatto, se reiterate, possono condizionare in modo sostanziale l'informazione scientifica che giunge ai medici. Il mondo della ricerca non è indipendente, ed è facile capirlo: la ricerca ha bisogno di finanziamenti; stragrande parte di questi giunge dalle industrie e una piccola parte da istituzioni pubbliche. Fintanto che tale rapporto non verrà bilanciato è difficile pensare che la ricerca possa affrancarsi dai condizionamenti industriali.

In Italia (dicembre 2003)[8] su 1899 sperimentazioni approvate dai comitati etici locali, 1474 (78%) sono sponsorizzate da industrie farmaceutiche, 144 (8%) da IRCCS pubblici o privati, 163 (9%) da ASL o aziende ospedaliere, 70 (4%) da associazioni scientifiche e 32 (2%) da università.

Nonostante gran parte della ricerca sia finanziata da privati, in Italia le industrie investono meno in ricerca rispetto a quanto avviene in altri paesi europei: nel 2001, l'ammontare complessivo era di 769 milioni di euro, pari al 7,2% del fatturato farmaceutico interno (ben al di sotto della media dell'Unione Europea pari al 23,8%).

L'infanticidio

Per comprendere la possibile pressione esercitata dai finanziatori degli studi presentiamo due storie emblematiche del controllo che lo sponsor ha sulle ricerche appena nate. Si tratta di casi isolati? Non pensiamo, c'è piuttosto il forte sospetto che i fenomeni intrusivi avvengano abbastanza di frequente ma che solo raramente raggiungano un livello tale da essere portati a conoscenza del pubblico.

LA LEVOTIROXAMINA Nel 1987 la Boots, che produceva la levotiroxamina (un farmaco per il trattamento dell'ipotiroidismo) e lo commercializzava con il nome di Synthroid, commissiona a una ricercatrice dell'Università della California di San Francisco, Betty Dong, una ricerca per dimostrare che il proprio farmaco è migliore dei tre generici in commercio. Nel 1990, i risultati delle ricerche dimostrano la bioequivalenza dei prodotti messi a confronto. La Boots cerca allora di impedire la pubblicazione dei risultati, chiedendo dapprima all'università da cui dipende la Dong di svolgere un'indagine sulla correttezza della ricerche svolte dalla dottoressa. La conclusione di due indagini parallele è che la Dong ha condotto le ricerche in modo scrupoloso. La dottoressa Dong invia allora un manoscritto al *Journal of the American Medical Association (JAMA)* la cui stampa viene bloccata da una lettera della stessa ricercatrice: chiede la sospensione della pubblicazione per intercorsi problemi legali. Infatti, nel contratto stipulato tra la Dong e la Boots era previsto che la pubblicazione dei risultati sarebbe potuta avvenire solo con il beneplacito dell'industria. Dal momento che la Boots non era intenzionata a rendere pubblici quei dati, contratto alla mano, aveva chiesto alla Dong di bloccare la pubblicazione dell'articolo. Solo dopo che la storia viene svelata dal *Wall Street Journal* l'articolo originario della Dong è finalmente pubblicato nell'aprile del 1997. Per sette anni la comunità scientifica e i pazienti stessi erano stati tenuti all'oscuro del fatto che i generici erano equivalenti al farmaco originario.[9]

L'ALCOL In questo caso l'interferenza sulla pubblicazione dei dati di una ricerca non è stata esercitata da un'industria farmaceutica, ma da un ente governativo.[10] Nel 1972 analizzando i dati riguardanti il peso di alcuni fattori di rischio sulla mortalità cardiovascolare dei cittadini di Framingham, Carl Seltzer osserva che gli uomini che consumano modeste quantità di alcol hanno un minor rischio di malattia coronarica rispet-

to agli astemi. Scrive un articolo che invia all'ente governativo finanziatore della ricerca. La risposta è drastica: l'articolo non è pubblicabile in quanto «apertamente incoraggia l'uso dell'alcol per prevenire la malattia coronarica. Il messaggio sarebbe ingannevole e socialmente non desiderabile in considerazione del grave problema sanitario legato all'alcolismo in questo paese». Siccome i dati erano di «proprietà» del NHLI, i risultati di quella ricerca vennero abbandonati[11] e confermati solo anni dopo, in altre ricerche.[12-15]

L'aborto

Siccome non sta bene impedire la pubblicazione di un prodotto diverso da come se lo aspettava lo sponsor-genitore è meglio intervenire nella fase di gestazione, quando ci si accorge, con opportuni test preventivi, che il concepito non avrà le caratteristiche volute. Se la ricerca viene abortita per nascondere un risultato scomodo il contributo dei pazienti che si sono sottoposti volontariamente alla ricerca viene del tutto vanificato configurandosi come una vera e propria violazione della Dichiarazione di Helsinki.[16] La decisione da parte di un'industria di investire fondi per condurre una ricerca clinica non è solo un impegno di tipo economico, che deve far aumentare i profitti dell'investitore, ma deve anche avere una valenza etica e sociale dal momento che si ha a che fare con soggetti umani, che forniscono il loro consenso e la loro disponibilità per la scienza, non certo per trovare una nicchia commerciale per un certo prodotto. Anche qui un esempio servirà a chiarire il concetto.

Il verapamil Nel 1994 viene avviata una ricerca di ampie dimensioni per mettere a confronto l'efficacia del calcio-antagonista verapamil rispetto alla tradizionale terapia antipertensiva (beta-bloccante o diuretico) nel prevenire eventi cardiovascolari in soggetti ipertesi.[17] Vengono arruolati oltre 16.000 pazienti in 15 Stati. I ricercatori prevedono di seguire i pazienti per cinque anni per poter verificare se il nuovo farmaco è equivalente a quelli tradizionali nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari. Dopo circa tre anni, lo sponsor decide di interrompere la ricerca «per motivi commerciali». Viene fatta l'analisi statistica dei dati fino ad allora raccolti e i risultati[18] dimostrano lo stesso numero di eventi cardiovascolari nei due gruppi di pazienti. Psaty e Rennie, nell'editoriale di accompagnamento,[19] ipotizzano che, se l'andamento della ricerca fosse

stato lineare nei due anni successivi, la proiezione dei risultati preliminari avrebbe dimostrato che il diuretico riduceva gli eventi più del verapamil, che a sua volta li riduceva più dell'atenololo. Secondo lo sponsor il motivo dell'interruzione era dovuto soltanto a problemi di finanziamento. Se il verapamil avesse mostrato un'efficacia superiore non si sarebbero trovati i soldi per concludere la ricerca e per consacrarne la superiorità? Gli esempi sono comunque numerosi e vanno da farmaci per il tumore dell'ovaio, a immunoglobuline, a farmaci cardiologici.[20-24]

L'agente segreto

Nei casi precedenti un killer ha dovuto sbarazzarsi di un prodotto già in gestazione o appena nato. Perché non servirsi invece di un agente segreto in grado di infiltrarsi nell'organizzazione avversaria? Si può modificare il corso degli eventi senza sparare un colpo, contando su complicità interne. Questa è indubbiamente la condizione che deve sollecitare l'attenzione dei lettori: le ricerche con agente segreto condotte secondo le *Good Clinical Pratices*, metodologicamente non attaccabili, e pertanto approvate dai comitati etici e pubblicate su importanti riviste scientifiche. Quando sono state messe a confronto ricerche sponsorizzate con altre condotte da autori indipendenti non sono state trovate differenze importanti dal punto di vista qualitativo. Il vero problema è che le ricerche sponsorizzate più frequentemente non affrontano problemi di reale interesse clinico, ma questioni che hanno una ricaduta meramente commerciale. Il principio di incertezza, che dovrebbe essere lo stimolo principale per impostare una ricerca,[25] non sussiste in molte ricerche promosse dall'industria, basate sull'obiettivo di dimostrare l'efficacia del proprio prodotto. Come emerge dallo studio di Bhandari et al.[26] le ricerche condotte da autori che hanno dichiarato di aver ricevuto fondi da parte dell'industria hanno maggiori probabilità di ottenere risultati favorevoli al prodotto commercializzato. Se i dati non vengono manipolati in modo fraudolento, attraverso quali meccanismi leciti è allora possibile ottenere conclusioni favorevoli? Innanzitutto le industrie tendono selettivamente a svolgere ricerche su farmaci che considerano più efficaci di quelli di controllo; in tal modo aumentano la percentuale di ricerche con risultato positivo. In secondo luogo vengono «forzati» alcuni strumenti metodologici in maniera che facilitino una conclusione favorevole. Nei prossimi paragrafi proveremo a individuare tre tappe attraverso cui si introducono queste distorsioni:

- Prima tappa: non sperimentare
- Seconda tappa: condiziona il protocollo
- Terza tappa: controlla la pubblicazione

PRIMA TAPPA: NON SPERIMENTARE Se non sperimento un farmaco non ho prove che non serva: ovvio. Talmente ovvio che la strategia viene spesso adottata. Immaginiamo che un'industria detenga il brevetto di un farmaco antipertensivo. Per l'approvazione da parte dell'agenzia regolatoria è sufficiente dimostrare che la nuova molecola abbassa la pressione arteriosa più del placebo. Se non le viene imposto da un'autorità nazionale, perché mai quell'industria dovrebbe investire ingenti fondi in una ricerca condotta su migliaia di pazienti, che verranno seguiti per un certo numero di anni, sapendo di correre il rischio che alla fine si dimostri la scarsa utilità del proprio prodotto e di vedere crollare le discrete vendite attuali? Il gioco non vale la candela, infatti ancora oggi le valutazioni della reale efficacia dei farmaci antipertensivi nel ridurre la mortalità, oltre che la pressione arteriosa, sono molto scarse. Tant'è che gruppi di ricercatori indipendenti sono riusciti a impostare ricerche cliniche per studiare l'efficacia di tre farmaci di uso inveterato e mai sperimentati rispetto a end-point veri: la digitale[27] e i nitroderivati[28] nei pazienti che hanno avuto un infarto miocardico e i diuretici come antipertensivi. Di questa vicenda (trattata brevemente anche nel box 1.4) può essere utile un breve approfondimento.

La prima ricerca impostata per valutare l'efficacia comparativa dei farmaci antipertensivi non è stata infatti finanziata da una o più industrie farmaceutiche, ma da un organismo statale americano (National Heart, Lung, and Blood Institute – NHLBI) che nel 1994 ha voluto mettere a confronto quattro farmaci, appartenenti a importanti classi farmaceutiche: un diuretico, un vasodilatatore ad azione α-litica (doxazosina), un ACE-inibitore e un calcio-antagonista su oltre 30.000 pazienti ipertesi.[2] Tutti questi farmaci venivano allora considerati, nelle linee-guida internazionali sul trattamento dell'ipertensione, come ugualmente efficaci e adatti al trattamento iniziale dell'ipertensione.[30-34] L'8 marzo del 2000 il NHLBI annuncia l'intenzione di interrompere prematuramente una parte delle ricerca, in quanto uno dei farmaci, la doxazosina si è dimostrato meno efficace della più tradizionale terapia con diuretici nel ridurre alcune forme di patologia cardiovascolare.[35] La mortalità nel gruppo di pazienti trattati con doxazosina era sovrapponibile a quella dei pazienti trattati con clortalidone, ma dopo quattro anni era stata osservata una

maggior percentuale di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con doxazosina (25,5%) rispetto a quelli trattati con clortalidone (21,8%). Dopo questa interruzione parziale, la ricerca, definita dall'acronimo ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) procede con gli altri gruppi di trattamento e il risultato finale viene pubblicato alla fine del 2002.[36] Dopo circa cinque anni di trattamento si dimostra che i tre farmaci ottengono risultati simili. Il diuretico però risulta migliore rispetto all'ACE-inibitore per quanto riguarda l'incidenza di ictus, di scompenso cardiaco e rispetto all'amlodipina per la comparsa di scompenso cardiovascolare. Gli autori concludono l'articolo di presentazione dei dati sostenendo che «i diuretici tiazidici (tipo il clortalidone) sono superiori nel prevenire uno o più forme di malattia cardiovascolare e sono meno costosi, per cui dovrebbero essere preferiti nel trattamento di primo livello della pressione arteriosa». Non c'è dubbio che l'industria, che produce il clortalidone e anche un ACE-inibitore, non avrebbe mai finanziato una ricerca che avrebbe potuto dimostrare l'efficacia di un suo prodotto poco remunerativo.

Quanti sono i farmaci e i trattamenti utilizzati abitualmente dai medici dei quali non abbiamo prove adeguate di efficacia e per i quali non verranno mai eseguite ricerche, dal momento che l'industria produttrice non intende investire risorse economiche e gli organismi pubblici non hanno fondi per programmarle? D'altronde le industrie farmaceutiche sono imprese economiche e quindi devono badare ai propri bilanci: perché dovrebbero affrontare investimenti che hanno una bassa probabilità di far incrementare il bilancio e una certa probabilità che lo riducano? Senza un sostegno pubblico molte ricerche non si possono fare; d'altronde è interesse di un Servizio sanitario nazionale e non delle singole industrie sondare ipotesi che possono avere una ricaduta in termini di salute (vedi il capitolo 1).

Seconda tappa: condiziona il protocollo In un mondo ideale, l'ipotesi di una ricerca clinica dovrebbe partire da un quesito stimolato dalla pratica clinica che, sulla base delle conoscenze correnti, non ha una risposta adeguata. Successivamente, il ricercatore dovrebbe impostare un protocollo di ricerca in grado di rispondere al quesito iniziale, trovare collaboratori e finanziamenti e quindi avviare il progetto. Non viviamo però in un mondo ideale e quindi l'esigenza di condurre una ricerca è più facile che parta da chi può essere interessato a dimostrare l'efficacia di una propria molecola. Come possiamo ingenuamente sperare che lo sponsor che

investe ingenti somme di denaro e sostiene tutte le spese per la conduzione della ricerca non intervenga nella fase progettuale e non imponga alcune decisioni come irrinunciabili? In molte ricerche i nomi degli uomini dell'industria che hanno contribuito in modo sostanziale alla stesura del protocollo e alla conduzione della ricerca non compaiono mai. Gli autori sono solo personalità riconosciute nel proprio campo che spesso prestano il loro nome a operazioni meramente commerciali e di cui non hanno controllo. Verosimilmente le due ipotesi dell'assoluta indipendenza e dell'assoluta soggezione all'industria si confondono in uno scenario nel quale ricercatori e industria giungono a un dignitoso compromesso che non metta in imbarazzo i primi e fornisca i migliori risultati alla seconda.

Possiamo individuare otto strategie che vengono adottate per addomesticare una ricerca, pur nel rispetto della correttezza scientifica e metodologica, attraverso la scelta:

1. dei pazienti;
2. di un end-point surrogato;
3. di un end-point combinato;
4. del gruppo di controllo;
5. di studiare la non inferiorità;
6. di come condurre la ricerca;
7. di svolgere analisi per sottogruppi;
8. di come presentare i dati.

La scelta dei pazienti. Nell'arco dell'ultimo ventennio si è passati da ricerche cliniche con centinaia di pazienti a ricerche nelle quali vengono arruolate alcune decine di migliaia di pazienti. Per dimostrare che il clopidogrel è più efficace del placebo sono stati arruolati oltre 19.000 pazienti[37] e per dimostrare che l'attivatore del plasminogeno è più efficace della streptochinasi nel trattamento dell'infarto miocardico acuto ne sono stati arruolati oltre 41.000.[38] Una volta venivano studiati piccoli gruppi di pazienti con un rischio molto elevato nei quali era semplice valutare la riduzione di eventi clinici nell'arco di poco tempo. Era poi compito degli informatori spiegare che quel risultato poteva essere esteso alla più ampia schiera di pazienti meno gravi. Il salto quantitativo ha permesso di svolgere ricerche su pazienti «a rischio» nelle quali la differenza dell'end-point tra il gruppo di pazienti sottoposti al trattamento sperimentale e quelli di controllo può essere molto piccolo. Le grosse casistiche garantiscono che anche piccole differenze tra i due gruppi a

confronto risultino statisticamente significative. L'investimento sarà cospicuo, ma se l'operazione funziona i ricavi saranno proporzionali. Vediamo più da vicino due ricerche emblematiche per capire in cosa consiste questo cambio di strategia. La prima[39] utilizza un ACE-inibitore (la cui efficacia è nota in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra) in pazienti con rischio cardiovascolare elevato, a cui non viene misurata la funzione ventricolare e la seconda utilizza una statina[40] (la cui efficacia è nota in pazienti con ipercolesterolemia) in pazienti con rischio cardiovascolare elevato a cui non viene misurata la colesterolemia. In entrambi i casi viene lanciata la sfida per dimostrare l'efficacia di un farmaco indicato al trattamento di una particolare condizione, a pazienti che quella condizione non l'hanno. Nel 1993 inizia il reclutamento di più di 9.000 pazienti con una storia di malattia coronarica, cerebrale, vascolare o diabete più un altro fattore di rischio cardiovascolare, escludendo i pazienti che avessero già avuto segni di scompenso o la dimostrazione di una disfunzione ventricolare sinistra.[41] Allora già si sapeva che il farmaco serviva per far vivere di più i pazienti con scompenso: la successiva frontiera sarebbe stata quella di dimostrare l'efficacia anche in coloro che hanno le condizioni per sviluppare uno scompenso. E così è stato. Due anni dopo compaiono i risultati di un'altra mega ricerca,[42] condotta su oltre 20.000 pazienti. Analogamente a quella precedente sul ramipril, in questo caso si valuta l'efficacia della simvastatina non in pazienti con elevati valori di colesterolo, ma in pazienti con patologie in qualche modo correlate a un'ipercolesterolemia. Vengono quindi arruolati pazienti affetti da coronaropatia, da arteriopatia periferica o da diabete mellito, indipendentemente dal valore del colesterolo nel sangue. Anche in questo caso il risultato premia i ricercatori. Se da una parte i medici e i pazienti vorrebbero disporre di farmaci da utilizzare solo in coloro che ne possono trarre beneficio, le strategie di ricerca delle industrie puntano invece sull'inclusione di pazienti poco selezionati, in modo da dilatare il numero delle prescrizioni. E il mercato, spinto dalla versione «meccanicistica» dell'EBM, si allarga.

La scelta di un end-point surrogato. La letteratura è ricchissima di farmaci adottati dai medici solo sulla base di un'efficacia nel ridurre gli end-point surrogati. Infatti, a rigor di logica, sembra ragionevole che, se l'ipercolesterolemia provoca l'infarto e la morte precoce, ridurre il tasso ematico di colesterolo *debba* ridurre l'incidenza di infarto e prolungare la vita. Sembra ragionevole pensare che se la mortalità dopo infarto è

maggiore in coloro che hanno aritmie ventricolari, ridurre la comparsa di tali disturbi del ritmo *debba* ridurre il numero di morti improvvise. Sembra ragionevole pensare che se la bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro (un parametro che misura la capacità contrattile del cuore) è il fattore principale che determina la morte, la stimolazione della capacità contrattile del cuore *debba* migliorare la sopravvivenza. In clinica invece non sempre ciò che è plausibile è anche vero. Questi tre esempi ci riportano infatti ai risultati di tre ricerche nelle quali si era riscontrata una maggiore mortalità nonostante si fosse ottenuta un'importante riduzione della colesterolemia con il clofibrate,[43] una riduzione quasi totale delle tachicardie ventricolari con la flecainide[44] e un miglioramento della frazione di eiezione con il milrinone.[45]

La scelta di un end-point combinato. Per dimostrare che un farmaco riduce la mortalità (che fortunatamente è un evento raro) è necessario seguire molti pazienti per un lungo periodo di tempo in modo tale da «osservare» un numero di decessi sufficientemente numeroso per capire se c'è una differenza tra il trattamento sperimentato e quello di controllo. Da una decina di anni è invalso l'uso di misurare l'effetto di un trattamento rispetto alla combinazione di alcuni eventi, che viene abitualmente definita end-point combinato. Non sempre però tra gli end-point combinati sono compresi solo end-point veri. In una ricerca per la valutazione dell'efficacia di un ACE-inibitore (il benazepril)[46] in pazienti affetti da nefropatia cronica è stato scelto come end-point combinato il raddoppio della creatininemia (end-point surrogato) o la necessità del ricorso alla dialisi (end-point vero). Nell'arco di tre anni il benazepril ha ridotto l'end-point combinato dal 20% (nei pazienti trattati con placebo) al 10%. Il lettore è indotto a credere che il farmaco dimezzi sia l'aumento della creatininemia sia la necessità della dialisi; invece nel corso della ricerca solo due pazienti hanno avuto bisogno di dialisi e quindi l'effetto sull'end-point combinato è da attribuirsi solo alla riduzione dell'end-point surrogato. Il problema interpretativo delicato è quando si ottiene una discrepanza tra il risultato dell'end-point combinato e quello delle sue singole componenti. Freemantle et al.[47] hanno preso in considerazione 167 ricerche nelle quali era stato utilizzato un end-point combinato. Solo nell'11% delle ricerche era significativo sia l'end-point primario, sia la mortalità, mentre nel 38% non erano significativi né l'end-point primario né la mortalità; negli altri casi è stata osservata una discrepanza tra questi due obiettivi.

La scelta del gruppo di controllo. Coloro che sponsorizzano una sperimentazione desiderano solitamente dimostrare la superiorità del nuovo farmaco. Il modo più semplice è quello di confrontarlo con un placebo. Quando però si tratta di verificare l'efficacia della nuova molecola per il trattamento di una patologia per la quale esistono già uno o più prodotti, la cui efficacia è dimostrata, ai medici e ai pazienti non interessa sapere che la nuova sostanza sia efficace, ma se offre qualcosa in più rispetto a quelle già in commercio.

I ricercatori (e in particolare l'industria che produce il nuovo farmaco) si pongono allora il problema con quale altro farmaco mettere a confronto il proprio prodotto. La prima idea che viene in mente è quella di confrontarlo con un altro farmaco che non ha un effetto sul parametro che si intende studiare. Così è stato fatto quando è stato valutato se un antagonista dell'angiotensina II ha un effetto protettivo sulla progressione della nefropatia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Sarebbe stato utile sapere se l'effetto è più marcato rispetto ad altri antagonisti dell'angiotensina II (attualmente in Italia ne sono in commercio sei) o rispetto a farmaci con meccanismo d'azione simile, come gli ACE-inibitori (attualmente in Italia ne sono in commercio 14): la scelta di un farmaco di controllo simile era quindi ampia. Invece i ricercatori hanno valutato l'effetto dell'irbesartan rispetto all'amlodipina (un calcio-antagonista che notoriamente non ha un effetto sulla funzione renale).[48]

La seconda idea è di non confrontarlo con il diretto concorrente, come è stato fatto evitando di verificare l'efficacia comparativa del clopidogrel con la ticlopidina.[49-52] La terza idea è quella di giocare sulle dosi del farmaco di riferimento.[53] Se si intende dimostrare l'efficacia del proprio si sottoutilizza il prodotto del concorrente, se si vuole invece dimostrare la migliore tollerabilità lo si somministra a dosi aumentate.[54] Una vicenda paradigmatica è quella della fluoxetina che quando è stata messa a confronto con i più vecchi antidepressivi è stata somministrata a dosaggi maggiori di quando in seguito è stata utilizzata come farmaco di confronto per dimostrare l'efficacia dei nuovi antidepressivi.[55] In modo analogo quando è stato studiato un nuovo farmaco per prevenire il rigetto nei pazienti sottoposti a trapianto renale, il tacrolimus, il confronto è avvenuto con dosi inferiori a quelle ottimali del precedente farmaco in uso, la ciclosporina[56] e quando sono stati messi a confronto due β-bloccanti in pazienti con scompenso cardiaco quello non appartenente all'industria sponsor della ricerca è stato somministrato alla dose massima di 100 mg invece che a quella di 200 mg, risultata efficace in precedenti ricerche.

La scelta di studiare la non inferiorità. Quando due farmaci hanno prevedibilmente un effetto molto simile, anche perché appartengono alla stessa classe terapeutica o hanno lo stesso meccanismo d'azione, è improbabile poter dimostrare che il nuovo sia più efficace di quello di controllo. I ricercatori hanno quindi pensato di condurre delle ricerche non per dimostrare che il nuovo è superiore a quello di controllo, ma per dimostrare che sono equivalenti o addirittura che il nuovo non è inferiore al vecchio.[57-59] Il dilemma etico è evidente:[60] come è possibile chiedere a un paziente il consenso a partecipare a una sperimentazione clinica spiegandogli che gli può essere somministrato il farmaco abitualmente utilizzato per il trattamento della sua patologia, noto per la sua efficacia, oppure un altro sperimentale che, ben che vada, ha un'efficacia equivalente a quello standard o addirittura ha un'efficacia inferiore? Le ricerche di equivalenza possono avere una giustificazione quando il nuovo farmaco è meno costoso di quello standard (caso pressoché improbabile), quando è di più facile somministrazione o quando ha minori effetti indesiderati: in questi casi è legittimo porsi il problema dell'equivalenza di efficacia, in quanto altri sono i vantaggi. Rimane il problema di quale livello di minore efficacia si è disposti ad accettare in cambio di una migliore via di somministrazione. Il quesito è stato recentemente sollevato in un editoriale del *Bollettino di Informazione sui Farmaci*[61] che richiama l'attenzione dei comitati etici ad approvare protocolli di ricerca che abbiano un reale interesse per la medicina e per i pazienti e a rifiutare quelli che hanno solo uno scopo di tipo commerciale. A questo proposito viene riportato l'esempio di un protocollo multicentrico in doppio cieco di confronto tra un farmaco per il trattamento di pazienti clinicamente instabili e il placebo. I ricercatori si pongono l'obiettivo di dimostrare la superiorità del nuovo farmaco, ma in subordine, se questa prova non venisse superata, di dimostrarne la non inferiorità con un hazard ratio massimo di 1,25. Cosa significa? Che sulla base dei dati sperimentali potremmo accettare (e prescrivere) un farmaco che ha dimostrato di indurre una mortalità superiore al 25% rispetto al placebo, considerandolo equivalente. Ovvero sei decessi in più per ogni 100 pazienti trattati.

La scelta di come condurre la ricerca. Dagli anni Ottanta si ritiene che il metodo più corretto di condurre una ricerca sia quello dell'*intention to treat* che consiste nell'analizzare i dati in base al trattamento assegnato con la randomizzazione e non come veniva fatto precedentemente in base al tipo di trattamento effettivamente seguito dal pazienti (*drug effi-*

cacy analysis). Il primo metodo fornisce un'informazione molto utile al clinico che dovrà prescrivere un certo trattamento, sapendo qual è il vantaggio nell'insieme dei pazienti a cui lo prescriverà e non solo in quelli che lo tollereranno, ma sottostima l'effetto di un farmaco poco tollerato. Quando un gruppo di ricercatori ha deciso di valutare l'efficacia di un farmaco β-bloccante (il carvedilolo) in pazienti con scompenso cardiaco,[62] sapendo che il farmaco non è tollerato da una certa quota di pazienti, ha deciso di far precedere la randomizzazione da un periodo chiamato *run in* nel quale tutti i pazienti assumevano il farmaco e venivano eliminati quelli che non lo tolleravano. In questo modo, arruolando successivamente solo quelli che hanno sopportato il carvedilolo, si è potuta condurre una ricerca, adottando formalmente il rigoroso criterio dell'*intention to treat* ma seguendo di fatto il metodo del *drug efficacy*.

La scelta di svolgere analisi per sottogruppi. Le analisi per sottogruppi vengono eseguite per verificare come si comportano i pazienti che hanno particolari caratteristiche cliniche, sottoposti al trattamento. Avendo a disposizione migliaia di dati, i ricercatori sono tentati di verificare se il trattamento è più efficace per esempio nelle donne, negli anziani o nei pazienti con particolari caratteristiche cliniche. Se si eseguono migliaia di confronti se ne troveranno sicuramente alcuni la cui differenza risulta statisticamente significativa. Facciamo un esempio: una volta completata la ricerca, si suddivide la casistica in maschi e femmine, in quattro gruppi di età e in quattro livelli di frazione di eiezione, in modo tale da eseguire confronti incrociati tra 32 sottogruppi di pazienti. Se i risultati complessivi della ricerca non dimostrano una differenza statisticamente significativa tra i trattati e i controlli, ci possiamo attendere una probabilità del 19% che in uno di 32 sottogruppi si dimostri una differenza statisticamente significativa ($p<0,05$) a favore del farmaco attivo. Questa dimostrazione di efficacia in uno dei 32 sottogruppi avviene per puro caso e sarebbe quindi improprio spacciarlo come una conclusione della ricerca, sostenendo che il trattamento, seppur inutile nell'insieme della casistica, è invece efficace, per esempio, nelle donne anziane con frazione di eiezione > 50%.

Quando l'analisi per sottogruppi viene svolta alla fine della ricerca (a posteriori) su caratteristiche non pre-definite può sorgere il sospetto che le caratteristiche siano state scelte sulla base di un risultato di efficacia ottenuto da analisi statistiche condotte per trovare differenze statisticamente significative. Se invece viene deciso prima dell'inizio della ricer-

ca (a priori) quali sottogruppi verranno analizzati, si ha comunque la garanzia che i sottogruppi siano stati scelti sulla base dell'importanza clinica e non sulla base dei risultati ottenuti per caso nelle analisi eseguite a ricerca ormai conclusa. Sarebbe ancora più corretto, dal punto di vista metodologico, eseguire una randomizzazione stratificata. Nello studio Val-HeFT,[63] ad esempio, nel quale è stato somministrato in doppio cieco un antagonista dell'angiotensina II (valsartan) o il placebo, in pazienti con scompenso cardiaco, si è voluto valutare l'effetto della terapia nei pazienti che già assumevano un farmaco β-bloccante (infatti ci si poteva aspettare a priori un'interazione tra il valsartan e il β-bloccante). Per essere sicuri che questi pazienti fossero uniformemente distribuiti nel gruppo valsartan e in quello placebo, si è stabilito che i pazienti con β-bloccante venissero randomizzati a parte. In questo modo il confronto tra il valsartan e il placebo tra i pazienti che assumevano o non assumevano i β-bloccanti va considerato metodologicamente corretto.[64]

La scelta di come presentare i dati. Quando in una ricerca clinica l'incidenza di eventi è bassa, è più vantaggioso presentare i risultati in termini di riduzione relativa rispetto al gruppo di controllo che in termini di riduzione assoluta.[65-67] Facciamo un esempio semplice. Se nel gruppo sperimentale si osserva una mortalità dell'1% e nel gruppo di controllo del 2% è meglio dichiarare che il farmaco ha dimezzato la mortalità, piuttosto che affermare che ha ridotto la mortalità dell'1%. Entrambe le espressioni sono corrette dal punto di vista statistico, ma hanno un impatto nella comunicazione del messaggio ben diverso. Ha una rilevanza riportare i risultati in termini di riduzione relativa o assoluta? I medici si fanno un'idea diversa dei risultati di una ricerca in base al modo con cui vengono presentati? In uno studio condotto nel 1993 è stato somministrato a un gruppo di medici di medicina generale un questionario nel quale venivano riportati i risultati dell'Helsinki Heart Study in termini di riduzione relativa (34%) di riduzione assoluta (1,4%) e di numero necessario da trattare (77 pazienti).[68] Il «trucco» del questionario consisteva nel fatto che i dati venivano presentati come se fossero stati ricavati da tre distinte ricerche. Ai medici veniva chiesto se fossero stati disponibili a prescrivere quei tre farmaci sulla base dei risultati documentati da quei dati. L'86% dei medici si è dimostrato favorevole all'uso del farmaco i cui risultati erano presentati in termini di riduzione relativa, ma solo il 25% circa quando lo stesso dato veniva presentato in termini di riduzione assoluta o di numero necessario da trattare.

TERZA TAPPA: CONTROLLA LA PUBBLICAZIONE Quando la ricerca è conclusa e i risultati sono pronti, con quali meccanismi si può modulare l'impatto dell'informazione, facilitando la diffusione dei risultati positivi e contrastando quelli negativi? Eccone alcuni:

1. non inviare l'articolo a una rivista;
2. pubblicare un lavoro negativo su una rivista minore;
3. ritardare la pubblicazione di risultati non favorevoli;
4. anticipare la diffusione dei risultati favorevoli;
5. dare maggior enfasi a un farmaco pubblicando il nome commerciale.

Non inviare l'articolo a una rivista. È opinione diffusa, suffragata da molti riscontri, che le ricerche nelle quali sono stati ottenuti risultati negativi non interessino e che quindi non valga la pena pubblicarli. Questo fenomeno chiamato *publication bias*[69 70] è stato ampiamente discusso sulla stampa scientifica, soprattutto quando si è iniziato a eseguire valutazioni sistematiche della letteratura scientifica con il metodo delle metanalisi, che si limitano a valutare solo le ricerche con risultati positivi, distorcendo le conclusioni a favore del farmaco. La non pubblicazione dei risultati di una ricerca è un problema molto serio (da taluni definito un vero e proprio comportamento non etico)[71] dal punto di vista della completezza dell'informazione e della sicurezza dei pazienti.

Anni fa Dickersin[72 73] aveva intervistato 318 ricercatori sui risultati ottenuti dalle loro ricerche e su quale esito avevano avuto. L'efficacia del trattamento studiato era stata dimostrata nel 55% delle ricerche completate e pubblicate e solo nel 14% di quelle completate e non pubblicate. Il motivo principale della non pubblicazione delle ricerche con risultato negativo era legato al fatto che gli autori non ritenevano fosse un modo efficiente di impiegare il proprio tempo. In secondo luogo c'è il forte sospetto che i direttori delle riviste scientifiche (nonostante alcuni affermino il contrario)[74 75] preferiscano pubblicare articoli nei quali si dimostra che un trattamento serve, riduce eventi, migliora la qualità della vita. In effetti, un direttore, che deve anche far quadrare il bilancio della rivista, se decide di pubblicare un articolo che mette in cattiva luce un farmaco sa che l'articolo verrà citato di rado senza accrescere l'impact factor della rivista e che verranno ridotti gli investimenti in pubblicità dell'industria produttrice. Da una revisione delle ricerche sui farmaci antinfiammatori è stato scoperto che è avvenuta la pubblicazione

di solo uno dei 37 trial presentati alla Food and Drug Administration per il processo di approvazione[76] dal momento che è meglio rendere pubblici solo quelli che hanno fornito risultati favorevoli. Questa bassa «resa» della ricerca è indubbiamente un problema di primaria importanza perché al pubblico di medici, ricercatori e pazienti giunge, sotto forma di pubblicazioni consultabili, solo un piccola parte del materiale scientifico prodotto. Va infine considerato che la non pubblicazione dei risultati di una ricerca ha anche un importante risvolto etico: un paziente accetta di essere arruolato in un protocollo e quindi investe parte del proprio tempo e affronta un rischio soggettivo per contribuire all'avanzamento delle conoscenze scientifiche. Se il contributo del paziente viene «sprecato» si infrange il patto fiduciario che si è instaurato tra ricercatore e paziente.[77]

Pubblicare un lavoro negativo su una rivista minore. L'importanza delle riviste biomediche viene codificata dal numero di volte che un articolo viene citato da altri autori (l'impact factor). Se si devono pubblicare i risultati positivi di una ricerca è meglio inviare il lavoro a una rivista con un elevato impact factor, sapendo che quella rivista è molto letta e i suoi articoli vengono molto citati. Se invece i risultati sono negativi è forse meglio ripiegare su una rivista poco letta ed evitare che la notizia si diffonda troppo. Un esempio lo troviamo nella vicenda della nifedipina: nel 1984 venne pubblicato un articolo nel quale si dimostrava una mortalità del 7,9% nei pazienti trattati con il farmaco e nessun decesso tra quelli trattati con placebo.[78] In quegli stessi anni vennero seguiti oltre 2 mila pazienti con infarto miocardico, randomizzati al trattamento con placebo o con nifedipina; la mortalità risultò simile a 1 e a 5 anni.[79] Questo articolo venne pubblicato su una rivista secondaria e non ebbe alcuna diffusione. Bisogna aspettare il 23 agosto 1995, quando Psaty et al.[80] riportarono i dati di una ricerca di tipo caso-controllo tra i pazienti ipertesi perché la comunità scientifica venisse adeguatamente informata del rischio legato al farmaco. Alcuni giorni dopo, il 1° settembre, fu pubblicata su *Circulation* una metanalisi di Furberg et al.[81] in cui vennero presi in considerazione 16 trial clinici randomizzati riguardanti la nifedipina. Il rischio cumulativo di mortalità saliva da 1,06 a 1,18 a 2,83 per dosi rispettivamente di 30-50 mg, 60 mg e 80 mg al giorno. Lo stesso giorno il National Heart, Lung, and Blood Institute degli Stati Uniti, basandosi sulle raccomandazioni di un Ad Hoc Committee on Calcium Channel Blockers insediato nel giugno

di quello stesso anno, emise un comunicato ufficiale per mettere in guardia i medici: «La nifedipina a breve durata d'azione dovrebbe essere usata con grande cautela (o non usata affatto), specialmente ad alte dosi nel trattamento dell'ipertensione, dell'angina e dell'infarto miocardico».[82]

Ritardare la pubblicazione di risultati non sono favorevoli. A questo proposito può essere interessante notare il differente destino di ricerche metodologicamente molto simili, ma con risultati differenti. La ricerca nella quale si dimostra un importante vantaggio del defibrillatore impiantabile venne pubblicata nel novembre 1997 sul *New England Journal of Medicine*, pochi mesi dopo l'interruzione della ricerca (avvenuta nell'aprile dello stesso anno).[83] Sulla base di quei dati furono aggiornate le linee-guida internazionali e fu stabilito che il defibrillatore è un trattamento raccomandato per episodi sincopali. La ricerca invece nella quale la riduzione della mortalità non risultò statisticamente significativa, pur essendosi conclusa nel marzo del 1998, venne pubblicata su *Circulation*[84] soltanto nell'agosto del 2000.

Anticipare la diffusione dei risultati favorevoli. Quando i risultati della ricerca sembrano favorevoli al proprio prodotto è necessario avviare una campagna che coinvolga tutti – opinon leader, medici, riviste scientifiche, giornalisti e pazienti – e che inizi ben prima della pubblicazione ufficiale dei dati e che duri nel tempo, ben oltre le iniziali fasi di lancio del prodotto. Di solito l'intervallo che intercorre tra la chiusura di una ricerca e la pubblicazione dell'articolo di presentazione dei risultati può essere di alcuni mesi o anni. Per accelerare la diffusione di risultati «interessanti» nei congressi vengono organizzate apposite sessioni (*hot sessions*) durante le quali possono essere presentati, in via preliminare, i risultati che poi compariranno su una rivista. Alcune di queste sessioni vengono teletrasmesse in diretta in tutto il mondo affinché tutti i medici possano apprendere istantaneamente il «verbo». I risultati vengono anche diffusi con *press release* fornite ai giornalisti, in modo da raggiungere i quotidiani e i giornali di settore. I dati sono preliminari e ovviamente pochi, alcune di queste ricerche non verranno mai pubblicate,[85] ma in realtà interessa che la notizia circoli. Nei mesi successivi sono organizzati seminari locali, riunioni di medici, simposi nell'ambito dei congressi a carattere nazionale nei quali i risultati vengono ulteriormente amplificati. Infine, è importante riuscire a pubblicare i risul-

tati su una rivista importante in un breve lasso di tempo. Per le riviste, ovviamente, è importante pubblicare i risultati di studi di rilievo visto che questi saranno accompagnati da specifici interventi di marketing degli sponsor interessati. Parte di questo marketing consisterà nell'acquisto di un grande numero di estratti dell'articolo, con un importante ritorno economico per la rivista stessa. Questo potenziale processo distorsivo può addirittura venire amplificato dal processo di «pubblicazione accelerata» (*fast track*) attivato dalle più importanti riviste negli ultimi anni.[86] Quando invece i risultati, come nel caso del GISSI-3 sul trattamento con i nitroderivati, dimostrano l'inutilità del farmaco, se ne parla molto meno. Negli anni successivi non abbiamo visto i soliti opinion leader spiegare che i nitroderivati, dopo l'infarto, sono inutili né sono stati organizzati simposi satellite nell'ambito dei congressi delle società scientifiche.

Dare maggior enfasi a un farmaco pubblicando il nome commerciale. Questo aspetto non è molto trattato in letteratura, ma si tratta indubbiamente di un problema che avrà crescenti implicazioni, anche perché sta aumentando. Tre ricercatori hanno provato ad analizzare gli abstract pubblicati nelle tre edizioni consecutive del congresso mondiale sul dolore (World Congress on Pain of the International Association for the Study of Pain) tenutesi nel 1993, 1996 e 1999.[87] La percentuale di abstract nei quali veniva riportato il nome commerciale di un farmaco è aumentata dal 19% del 1993 al 36% nel 1999 (aumento relativo dell'89%). Gli autori fanno rilevare che non ha alcuna giustificazione scientifica riportare il nome commerciale in un abstract e che si rischia di trasformare le sessioni di comunicazioni in una vera e propria seduta di propaganda farmaceutica.

I POSSIBILI CORRETTIVI

La dichiarazione del conflitto

La dichiarazione esplicita dei potenziali o effettivi CdI è una delle misure più largamente adottate in questi anni sia dalle riviste scientifiche al momento della pubblicazione dei risultati sia da organismi e commissioni come condizione di appartenenza. L'assunzione di fondo delle regole di disclosure è che rendere espliciti i potenziali CdI possa rende-

re consapevole il lettore di eventuali difetti nell'analisi e interpretazione dei risultati. Al di là dell'ovvio desiderio della trasparenza non è tuttavia chiaro quale sia l'effettiva efficacia di questa regola nel permettere una valutazione più attenta da parte del lettore. C'è anche chi teme che questo obbligo alla disclosure possa diventare una sorta di routine formale che avrebbe, alla fine, il solo risultato di «assolvere la coscienza» senza incidere in modo sostanziale sulla corretta interpretazione dei risultati. Negli ultimi due anni sono stati condotti due piccoli studi randomizzati disegnati appositamente per valutare l'impatto sui lettori delle dichiarazioni di CdI in calce ad articoli pubblicati. Nel primo[88] gli autori hanno confrontato il giudizio di un gruppo di lettori su un articolo relativo alla terapia del dolore da herpes presentato in due formati diversi. In un formato non veniva riportata alcuna dichiarazione di CdI, mentre nell'altro allo stesso articolo era stata aggiunta una dichiarazione di CdI relativa alla fonte di finanziamento (industriale). Quando i lettori leggevano la versione con dichiarazione di CdI veniva a questo attribuita minore validità, importanza, rilevanza e soprattutto, credibilità rispetto allo stesso articolo nel quale non era riportata un'esplicita dichiarazione di CdI.

Nel secondo e più recente studio[89] gli autori hanno voluto specificamente verificare se vi era anche un impatto differenziale nella percezione dei lettori del tipo di CdI dichiarato, distinguendo tra casi in cui non vi era nessun CdI dichiarato, casi in cui il CdI riguarda il diretto finanziamento della ricerca e casi infine in cui il CdI consisteva nell'aver ricevuto un finanziamento per il supporto di borsisti e ricercatori. In questa eventualità era la versione dell'articolo nel quale gli autori dichiaravano che lo studio era stato finanziato dall'industria a venire giudicata meno credibile e rilevante rispetto a quella in cui non vi era nessuna dichiarazione di CdI o in cui il finanziamento aveva riguardato borse di studio.

Questi due studi, per quanto di piccola dimensione, sembrerebbero confermare che la dichiarazione di CdI provoca un aumento della consapevolezza e dell'attenzione critica ai risultati. Ulteriori ricerche in questo senso sembrano opportune, anche se la scelta di mantenere ferma una sempre più stretta politica della disclosure sembra utile come indicatore esplicito di necessità di trasparenza. E da questo punto di vista la necessità di un miglioramento soprattutto nel contesto italiano – come le ricerche del CIRB, Coordinamento per la Integrità della Ricerca Biomedica (www.cirb.it) hanno dimostrato – appare quanto mai necessaria.

La proprietà dei dati

La proprietà dei dati è pertanto una questione cruciale su cui in questi ultimi anni si è verificato un importante movimento di opinione e numerose iniziative. Da un'indagine condotta su duemila ricercatori, pubblicata sul *JAMA*,[90] si dimostra che nei contratti stipulati tra ricercatori e industrie farmaceutiche è praticamente una consuetudine che queste pongano il diritto di veto sulla decisione di pubblicare i risultati ottenuti dalla ricerca. Ciò significa che i medici leggono su riviste prestigiose prevalentemente ciò che interessa l'industria e quindi anche l'aggiornamento di alto livello scientifico viene viziato. In larga parte questo problema deriva dalla confusione tra «proprietà» del dato e la sua «disponibilità» per l'uso e la comunicazione all'interno del mondo scientifico e sanitario.

In Italia non ci sono dati precisi sull'entità del fenomeno, ma sulla base di quanto viene riportato negli incontri e discussioni dei comitati etici (CE) nella maggior parte degli studi finanziati dall'industria farmaceutica il vincolo alla pubblicazione dei risultati previa autorizzazione dello sponsor stesso è assai diffuso. Questo fatto assume maggiore o minore gravità se associato al fatto che alcuni sponsor: a) raccolgono e analizzano direttamente i dati degli studi; b) si arrogano il diritto di sospendere lo studio in qualunque momento della conduzione dello stesso; c) sostengono studi nei quali non esiste neppure uno Steering Committee e un Data Safety and Monitoring Board indipendente, con facoltà di prendere decisioni per quanto riguarda la conduzione e pubblicazione dello studio. Sembra che la gravità di questa situazione cominci solo da poco ad essere colta anche dagli «addetti ai lavori», come emerge da un'indagine condotta di recente dal CIRB sia interrogando le società medico-scientifiche sia i direttori generali di aziende sanitarie, cui i CE dovrebbero rispondere.

Un passo importante è stato compiuto dal Ministero della Salute, che con una circolare del settembre 2002 ha invitato i CE a considerare in modo negativo la presenza del vincolo di pubblicazione da parte dello sponsor nel contratto di ricerca relativo alla sperimentazione. È vero che si tratta di una circolare – per definizione non vincolante – e non di un decreto ma è pur vero che si tratta di una significativa presa d'atto che non ci risulta abbia equivalenti a livello internazionale.

Al momento non è noto quale sia il livello di attenzione e applicazione alle raccomandazioni di questa circolare da parte dei CE che spesso – come si discute nell'ultimo capitolo – sono ancora divisi sul definire

la giurisdizione del proprio compito (ovverosia se vigilare solo sugli aspetti di consenso informato, di assicurazione e di tutela del paziente o se entrare anche nel merito degli aspetti scientifici più generali di un protocollo, affrontando in questo senso anche il problema della pubblicizzazione e disseminazione dei risultati).

L'indispensabile registro dei trial

Per contrastare il fenomeno della mancata pubblicazione dei risultati negativi è stata da più parti avanzata la proposta di istituire un registro ufficiale delle ricerche che vengono avviate, affinché se ne possa tenere traccia. Viene stimato che sia possibile rintracciare solo metà delle ricerche svolte nel mondo. La banca dati di letteratura biomedica più completa, Medline, «cattura» solo gli articoli delle riviste che recensisce (la maggior parte in inglese). Per riempire i vuoti lasciati da una schedatura parziale della letteratura medica, la Cochrane Collaboration ha lanciato una campagna di ricerca manuale, reclutando volontari che andassero a scartabellare, in modo sistematico, tutti i fascicoli di oltre 2.200 riviste, a partire dal 1948. Il risultato? Alla fine del 2002 da Medline si potevano ricavare notizie di 229.000 ricerche cliniche, mentre il Registro dei trial clinici della Cochrane Collaboration ne aveva recuperati oltre 360.000.[91] È stato stimato che senza una ricerca manuale degli articoli, affidandosi soltanto a una ricerca elettronica con Medline, si perde circa un terzo delle ricerche pubblicate dal 1966.[92] Rimane comunque il problema che molte ricerche, regolarmente condotte a termine, non vengono pubblicate e quindi sfuggono anche al controllo manuale: l'ultimo dato pubblicato riguarda il fatto che dei 510 trial clinici randomizzati presentati dal 1989 al 1998 al convegno annuale dell'American Society of Clinical Oncology, il 26% non risultava pubblicato in esteso dopo cinque anni.[93]

Un compito fondamentale di monitoraggio sul destino delle ricerche cliniche avviate spetta indubbiamente al CE locale che le ha approvate.[94 95] Infatti l'eticità di una ricerca non si esaurisce nella predisposizione di un protocollo privo di vizi di forma, ma anche in una conduzione conforme al protocollo e nella pubblicazione dei risultati, qualunque essi siano. Recentemente un gruppo di ricercatori spagnoli ha valutato il destino delle 158 ricerche cliniche approvate da un CE nel 1997:[96] solo il 64% si era concluso secondo i criteri previsti da protocollo e solo il 31% delle ricerche concluse era stato pubblicato o era in corso di pubblicazione dopo tre

anni. I dati ricavati da un altro CE spagnolo riportano un tasso di pubblicazione ancora più basso, pari al 20%.[97]

In Italia, il processo è più avanti che altrove; la Direzione generale per la valutazione di medicinali e la farmacovigilanza ha istituito un Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali, «uno strumento tecnico-scientifico che ha lo scopo di garantire la sorveglianza epidemiologica sulle sperimentazioni condotte in Italia e l'obiettivo strategico di monitorare l'andamento qualitativo quantitativo della ricerca clinica farmacologica italiana».[98 99] L'Osservatorio ha attivato un registro informatizzato nel quale vengono raccolti i dati riguardanti tutte le ricerche approvate dai CE locali, con lo scopo non solo di documentare l'attività di ricerca svolta in Italia e di fornire a ricercatori, comitati etici e industrie farmaceutiche un panorama aggiornato di quali molecole vengono studiate, in quali centri e con quali ricercatori, ma anche di fornire le informazioni necessarie per monitorare l'andamento delle ricerche sulle quali è stato dato un parere favorevole. L'iniziativa, la prima di questo genere in Europa, è sicuramente di grande interesse perché permette di avere un panorama completo delle sperimentazioni approvate in tutto il territorio nazionale dai 289 CE locali (dato del 2002) e conseguentemente la fotografia continuamente aggiornata di quali sponsor investono, in quali centri, su quali farmaci. Purtroppo, nonostante l'informazione sia su rete locale, l'accesso alle informazioni è limitato a coloro che hanno l'autorizzazione a inserire i dati, minando alle fondamenta uno dei principi ispiratori del progetto: consentire a ricercatori, esperti di settore, associazioni di pazienti di controllare i flussi della ricerca, valutare quali ricerche si concludono, dove vengono pubblicati i risultati. Le resistenze maggiori (non solo in Italia)[100] vengono dall'industria farmaceutica che impedisce che questo materiale venga reso di dominio pubblico.

Ci sono però segnali sia in Italia sia all'estero che grandi aziende intendano perseguire la strada della trasparenza,[101] dal momento che la credibilità dell'industria, spesso messa in discussione per gli ampi margini di profitti, viene accresciuta dalla dimostrazione di una profonda base etica e scientifica del suo lavoro.[102]

Una maggiore criticità dei giornalisti

Nel quadro tracciato dei conflitti d'interesse non si deve sottovalutare il ruolo svolto dai giornalisti scientifici e dai mezzi di comunicazione.

I giornalisti sono infatti fortemente coinvolti nella condizione di conflitto e anche per loro dovrebbero valere le regole di trasparenza esposte per i ricercatori e gli altri attori della sanità.

Finora in letteratura gli studi pubblicati al riguardo sono ben pochi e per lo più rivolti al giornalismo diretto agli operatori sanitari e non al grande pubblico,[103] per cui se la strada da percorrere per l'indipendenza della ricerca è ancora lunga, quella per un giornalismo medico-scientifico libero da vincoli è ancora da individuare. Occorre cioè partire dal primo gradino, che consiste nel prendere coscienza della situazione di conflitto in cui ci si trova. Un'indagine condotta dal CIRB nel 2003[104] mostra appunto come il comportamento dei giornalisti sia ambivalente: da una parte dicono di essere coscienti della possibilità del conflitto d'interessi nella loro professione e dall'altra dichiarano di non averlo. L'indagine è stata condotta attraverso un questionario anonimo inviato a 121 giornalisti italiani del settore medico-scientifico, nel quale si indagava sulle opinioni riguardanti i CdI e si passava poi a capire quanto alle posizioni di principio dichiarate da ciascuno corrispondesse nell'attività quotidiana un comportamento conseguente. Sottolineato il fatto che solo una piccola percentuale dei contattati ha deciso di rispondere al questionario, nonostante ripetuti richiami (39/121, cioè poco più del 32%) e che quindi i dati raccolti non hanno alcuna significatività statistica ma sono semplicemente una cartina al tornasole di quanto sta accadendo in Italia, emerge chiaramente che quasi tutti i rispondenti (95%) riconoscono che il CdI è un problema della propria professione e addirittura il 97% dichiara che la presenza di un CdI può influenzare il giornalista. Una posizione più che chiara che però non può essere estesa all'intera categoria, visto che si può facilmente ipotizzare un bias di autoselezione iniziale dei rispondenti: hanno risposto i giornalisti già sensibilizzati o più sensibili a questi temi.

Ciononostante, quando si passa dal versante teorico a quello pratico anche in questo gruppo interessato di giornalisti si scopre che solo uno su tre (32%) ritiene di avere un conflitto d'interesse e che, tra coloro che sono andati a un convegno pagati (per viaggio e soggiorno) da un'azienda farmaceutica, solo un terzo (38%) ritiene che ciò possa avere influenzato l'articolo scritto al ritorno.

La contraddizione è stridente, ma è in perfetta sintonia con quanto si osserva in generale su questo argomento: ciascuno ammette l'importanza e l'influenza che possono svolgere i CdI, ma quando si va nel particolare chi è interessato dal conflitto pensa di non esserlo oppure, riconoscendolo, dichiara che esso non può influenzare il proprio agire.

Questo doppio livello, uno di apparente consapevolezza e l'altro di apparente incoscienza, si conferma nell'indagine anche quando si chiede ai giornalisti che cosa ne pensano degli opinion leader, spesso usati come testimoni cui fare affidamento per il commento alle notizie: gran parte (95%) dei giornalisti scientifici dubita dell'affidabilità degli opinion leader che possono essere legati ad aziende farmaceutiche ma, una volta alle prese con la scrittura di un articolo, l'82% dei giornalisti si affida sereno a un esperto.

Il quadro che emerge da questa indagine non è certo rassicurante, soprattutto per i lettori – operatori sanitari o pubblico in genere – che devono in qualche modo potersi difendere, sapendo almeno se chi scrive un articolo è o no in condizioni di CdI. Si pone quindi per il giornalista la necessità di rendere sempre palesi i propri conflitti e anche quelli dell'eventuale esperto intervistato e dei ricercatori coinvolti nello studio di cui si parla.

Si tratta di un'utopia? Forse. Intanto i giornalisti scientifici che hanno partecipato all'indagine sono concordi (81% del totale dei rispondenti) nell'esigenza di avere linee-guida di comportamento sui CdI. Si può discutere sull'utilità di tale documento, ma non certo sul fatto che sarebbe un primo segnale importante. Al riguardo è stato recentemente pubblicato[105] un primo documento di consenso sottoscritto da vari attori (giornalisti scientifici, ricercatori, aziende farmaceutiche, associazioni di cittadini) nel quale per altro emerge ancora chiara una dicotomia tra chi considera con preoccupazione i CdI e chi invece ritiene «non compromettente, a fronte di rapporti chiari e trasparenti con le case farmaceutiche, accettare inviti per congressi internazionali, convegni e conferenze stampa importanti», dimenticando forse che i rapporti «chiari e trasparenti» non dovrebbero essere tanto o solo con le aziende farmaceutiche, quanto con i propri lettori.

CONCLUSIONI

L'EBM ha contribuito a portare alla luce il tema del CdI in campo medico. L'esperienza acquisita in questi anni suggerisce che il problema è molto complesso, ha molte facce e non si presta a soluzioni semplici e univoche. Ironicamente, proprio il successo che il movimento EBM ha ottenuto nel pretendere un innalzamento degli standard metodologici della ricerca rende oggi più difficile isolare gli studi di cattiva qualità

metodologica e, pertanto, palesemente inaccettabili. Come abbiamo brevemente discusso, oggi una «ecologia della ricerca clinica ed epidemiologica» passa attraverso la capacità di evidenziare trucchi sottili e sofisticati, ma soprattutto attraverso l'imposizione di regole che per quanto non sufficienti a risolvere i problemi, servano ad aumentare la fiducia nel recupero e mantenimento di una dimensione etica alla ricerca e alla diffusione dei suoi risultati. Non bastano la disclosure, la definizione di regole chiare tra sponsor e ricercatori, l'attivazione di registri degli studi in corso, la maggiore serietà e rispetto delle regole in chi fa divulgazione dell'informazione scientifica. Serve soprattutto uno sforzo collettivo per restituire una fiducia che altrimenti il pubblico non potrà che perdere progressivamente.

Il servizio sanitario deve fare la sua parte cercando di limitare lo sbilanciamento strutturale che oggi caratterizza la ricerca e agendo, ora che le regioni e le aziende sanitarie sono maggiormente responsabilizzate in questo senso, da stimolo per l'individuazione dei quesiti realmente rilevanti per l'assistenza e accettando a sua volta – quando è direttamente sponsor di ricerca – di sposare le stesse regole di trasparenza che si pretendono giustamente dalle diverse parti in causa.

Le associazioni scientifiche e professionali devono riscoprire il proprio ruolo di produttori di ricerca clinica avendo come stella polare la rilevanza dei risultati per i pazienti e non un generico ritorno di immagine per il solo fatto di fare ricerca. E avendo anche presente la necessità di accettare una logica interdisciplinare e interprofessionale in assenza della quale il loro ruolo scadrà inevitabilmente in quello di gruppi di potere interessati alla difesa dei propri interessi corporativi.

L'industria deve accettare regole elementari di trasparenza e non confondere il proprio (legittimo) diritto ad avere un ritorno dal proprio investimento in ricerca con una licenza a interferire nella produzione e disseminazione dei risultati immaginando che la pubblicità (legittima) del proprio prodotto possa avere a che fare con un'informazione obbiettiva sull'appropriatezza d'uso di farmaci o tecnologie in un determinato contesto assistenziale.

La situazione, soprattutto italiana, non induce a un particolare ottimismo ed è proprio per questo che crediamo che il movimento EBM debba attrezzarsi per il prossimo decennio, sia riconoscendo la complessità della posta in gioco sia promuovendo una specifica agenda di ricerca sulle molteplici facce del CdI in medicina e dei modi più efficaci per portarlo alla luce e contrastarlo.

BIBLIOGRAFIA

1. Rossi G. Il conflitto epidemico. Milano: Adelphi, 2003.
2. Joint publication by Editors of General Medical Journals. Sponsorship, authorship and accountability. Lancet 2001; 358: 854-6.
3. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. N Engl J Med 1993; 329: 573-6.
4. Bobbio M. Giuro di esercitare la medicina con libertà e indipendenza. Torino: Einaudi, 2004.
5. Beecher HK. Ethics and clinical research. N Engl J Med 1966; 274: 1354-60.
6. Levine RJ. Ethics and regulation of clinical research. New Haven: Yale University Press,1986; 27-31.
7. Miller FG, Rosenstain DL. Reporting of ethical issues in publications of medical research. Lancet 2002; 360: 1326-8.
8. Ministero della Salute. Sperimentazione clinica dei medicinali in Italia. 3° Rapporto Nazionale. Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali, 2003 (Internet). Disponibile all'indirizzo: http://oss-sper-clin.sanita.it/boll_ita3_dic_2003.pdf.
9. Dong B. Bioequivalence of generic and brand name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. JAMA 1997; 277: 1205-13.
10. Bobbio M. Leggenda e realtà del colesterolo. Le labili certezze della medicina. Torino: Bollati Boringhieri, 1993; 117.
11. Seltzer CC. «Conflict of interest» and «political science». J Clin Epidemiol 1997; 50; 627-9.
12. Stason WB, Neff RK, Miettinen OS et al. Alcohol consumption and nonfatal myocardial infarction. Am J Epidemiol 1976; 104: 603-8.
13. Koong SL, Williamson DR, Amaha RF et al. Alcohol intake and subsequent mortality. J Stud Alcohol 1995; 56; 233-9.
14. Klasky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, ex-drinkers and nondrinkers. Am J Cardiol 1990; 62: 1232-42.
15. Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL et al. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and is subfraction, and decreased risk of myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 1829-34.
16. Boyd K. Commentary: early discontinuation violates Helsinki principles. BMJ 2001; 322: 605-6.

17. Black HR, Elliott WJ, Neaton JD et al. for the CONVINCE Research Group. Rationale and design for the Controlled onset verapamil investigation of cardiovascular endpoints (CONVINCE). Controlled Clinical Trials 1998; 19: 370-90.
18. Black HR, Elliott WJ, Grandits G et al. Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (CONVINCE) trial. JAMA 2003; 289: 2073-82.
19. Psaty BM, Rennie D. Stopping medical research to save money. A broken pact with researchers and patients. JAMA 2003; 289: 2128-31.
20. A curious stopping rule from Hoechest Marion Roussel. Lancet 1997; 350: 155.
21. Viberti GC, Slama G, Pozza G et al. Early closure of european pimagedine trial. Lancet 1997; 350: 890-1.
22. Langer A, Hopf G. Early stopping trials. Lancet 1997: 350: 890-1.
23. Shenoi A, Nagesh NK, Maiya PP et al. Multicenter randomized placebo controlled trial of therapy with intravenous immunoglobulin in decreasing mortality due to neonatal sepsis. Indian Pediatr 199; 36: 1114-8.
24. Pergolizzi JV. Early termination: conflicts and concerns. Clin Res 2002; 2: 4-5.
25. Djulbegovic B, Lacevic M, Cantor A et al. The uncertainty and industry sponsored research. Lancet 2000; 356: 635-8.
26. Bhandari M, Busse JW, Jackowski D et al. Association between industry funding and statistically significant pre-industry findings in medical and surgical randomzed trials. Can Med Ass J 2004; 170: 477-80.
27. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525-33.
28. Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994; 343(8906): 1115-22.
29. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ et al. ALLHAT Research Group. Rational and design for the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). Am J Hypertens 1996; 9: 342-60.

30. Joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The sixth Report of the Joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.
31. World Health Organization. International society of hypertension guidelines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
32. Ramsay LE. Guidelines for management of hypertension. Report of the third working party of the British Hypertension Society. J Hum Hypertens 1999; 13: 569-92.
33. Feldman RD for the task force for the development of the 1999 canadian recommendations for the management of Hypertension. Can Med Assoc J 1999; 161(Suppl 12): S1-7.
34. Plouin PF. Diagnosis et traitment de l'hypertension arterielle essentielle de l'adulte de 20 à 80 ans. ANAES/Service des References Medicales 1997; 2451-77.
35. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial. (ALLHAT) JAMA 2000; 283: 1967-75.
36. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002; 288: 2981-97.
37. CAPRIE Steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-39.
38. The GUSTO Investigators. An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 673-82.
39. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
40. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 2005-9.

41. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
42. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 2005-9.
43. Oliver MF, Heady JA, Morris JN et al. WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. Lancet 1980; 2: 379-82.
44. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial (CAST) investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomised trial of arrhythmias suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 1989; 321: 406-12.
45. Packer M, Carter JR, Rodeheffer RJ et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 1468-75.
46. Maschio G, Alberti D, Janin G et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. N Engl J Med 1996; 334: 939-45.
47. Freemantle N, Calvert M, Wood J et al. Composite outcome in randomized trials. Great precision but with greater uncertainty? JAMA 2003; 298: 2554-9.
48. Lewis EJ, Hunsicher LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-60.
49. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. The clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). Circulation 2000; 102: 624-9.
50. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. Circulation 2001; 104: 539-43.
51. Muller C, Buttner HJ, Petersen J et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stent. Circulation 2000; 101: 590-3.

52. Mueller C, Roskamm H, Neuman FJ et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stent. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 969-73.
53. Barbui C. Il gioco delle dosi negli studi clinici controllati: il caso degli antidepressivi. Bollettino di Informazione sui Farmaci 2002; 9: 72-3.
54. Horton R. The less acceptable face of bias. Lancet 2000; 356: 959-60.
55. Barbui C, Hotopf M, Garattini S. Fluoxetine dose and outcome in antidepressant drug trial. Eur J Clin Pharmachol 2002; 58: 379-86.
56. Schieppati A, Persico N, Remuzzi G. Tacrolimus and ciclosporin microemulsion in renal transplantation. Lancet 2002; 360: 799-80.
57. Ware JH, Antman EM. Equivalence trials. N Engl J Med 1997; 337: 1159-61.
58. Tramer MR, Reynolds DJM, Moore RA et al. When placebo controlled trials are essentials and equivalence trials are inadequate. BMJ 1998; 317: 875-80.
59. McAlister FA, Sackett DL. Active-control equivalence trials and antihypertensive agents. Am J Med 2001; 111: 553-8.
60. Reen WL, Concato J, Feinstein AR. Claims of equivalence in medical research: are they supported by the evidence? Ann Intern Med 2000; 132: 715-22.
61. Bobbio M. Dove è finita la stella polare? Bollettino di Informazione sui Farmaci 2004; 11: 1-2.
62. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.
63. Cohn JN, Tognoni G, Glazer R et al. Baseline demographics of the Valsartan Heart Failure Trial. Val-HeFT Investigators. Eur J Heart Fail 2000; 2(4): 439-46.
64. Maggioni AP, Anand L, Gottlieb SO et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Am Coll Cardiol 2002; 40(8): 1414-21.
65. Pickering TG. Treatment of mild hypertension and the reduction of cardiovascular mortality: the «of» or «by» dilemma. JAMA 1983; 249: 399-400.
66. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinical useful measures of the consequences of treatment. N Engl J Med 1988; 318: 1728-33.

67. Bobbio M. It is still controversial which is the correct way to report and to interpret event rates of clinical trials. Int J Cardiol 1992; 37: 125-6.
68. Bobbio M, Demichelis B, Giustetto G. Completeness of reporting trial results: effect on physicians willingness to prescribe. Lancet 1994; 343: 1209-11.
69. Angel M. Negative studies. N Engl J Med 1989; 321: 464-6.
70. Dickersin K, Chan S, Chalmers TC et al. Publication bias and clinical trials. Controlled Clin Trials 1987; 8: 343-53.
71. Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. JAMA 1990; 263: 1405-8.
72. Dickersin K, Chan S, Chalmers TC et al. Publication bias and clinical trials. Controlled Clin Trial 1987; 8: 343-53.
73. Dickersin K, Min YJ, Meinert CL. Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. JAMA 1992; 267: 374-8.
74. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R et al. Publication bias in clinical research. Lancet 1991; 337: 867-72.
75. Begg CB, Berlin JA. Publication bias: a problem in interpreting medical data. J R Soc Stat 1988; 151: 419-63.
76. McLean CH, Morton SC, Ofman JJ et al. for the Southern California Evidence-Based practice Center. How useful are unpublished data from the Food and Drug Administration in meta-analysis? J Clin Epidemiol 2003; 56: 441-51.
77. Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. JAMA 2003; 290: 516-23.
78. Nifedipine Angina Myocardial Infarction Study. Nifedipine and conventional therapy for unstable angina pectoris: a randomized double blind comparison. Circulation 1984; 69: 728-39.
79. The Israeli Sprint Study Group. Secondary prevention reinfarction israeli nifedipine trial (SPRINT). A randomized intervention trial of nifedpine in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 1988; 9: 354-64.
80. Psaty BN, Heckbert SR, Koepsall TD et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995; 274: 620-5.
81. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995; 92: 1326-31.

82. McCarty M. US NIH issues warning on nifedipine. Lancet 1995; 346: 689-90.
83. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillator (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1997; 337: 1576-83.
84. Kuck KH, Cappato R, Siebels J et al. Randomised comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation 2000; 102: 748-54.
85. Schwartz LM, Wolosin S, Baczek L. Media coverage of scientific meetings. Too much, too soon? JAMA 2002; 287: 2859-63.
86. Winker MA, Fontanarosa PB. JAMA-EXPRESS: rapid peer review and publication. JAMA 1999; 281:1754-5.
87. Bruera E, Ripamoneti C, Beattie-Palmer L. Use of trade names of drugs in abstracts form pain congress. N Engl J Med 2000; 343: 818.
88. Chaudry S, Schorter S, Smith R et al. Does declaration of competing interests affect readers' perceptions. BMJ 2002; 325: 1391-2.
89. Schorter S, Morris S. Does the type of competing interest affect readers' perception of the credibility of research? BMJ 2004; 344: 215-6.
90. Blumenthal D, Campbell KG, Anderson MS. Withholding research results by academic life scientists: evidence form a national survey of faculty. JAMA 1997; 277: 1224-8.
91. Dickersin K, Manheimer E, Wieland S et al. Development of the Cochrane Collaboration's Central register of controlled clinical trials. Eval Health Prof 2002; 25: 38-64.
92. Hopewell S, Clarke M, Lusher A et al. A comparison of handsearching versus MEDLINE searching to identify reports of randomized controlled trials. Stat Med 2002; 21: 1615-34.
93. Krzyzanowska MK, Pintilie M, Tannock IF. Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. JAMA 2003; 290: 495-501.
94. Mann H. Research ethics committees and public dissemination of clinical trial results. Lancet 2002; 360: 406-8.
95. Antes G, Chalmers I. Under-reporting of clinical trials is unethical. Lancet 2003; 361: 978-9.
96. Pich J, Carné X, Arnaiz JA et al. Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. Lancet 2003; 361: 1015-6.

97. Sune-Martin P, Montoro-Ronsano JB. Role of research ethics committee in follow-up and publication of results. Lancet 2003; 361: 2245-6.
98. Ministero della Salute. La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia. Dicembre 2002: 10 (Internet). Disponibile all'indirizzo: http://oss-sper-clin.sanita.it.
99. Martini N, Tomino C, Liberati A. Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. Lancet 2003: 361: 2246.
100. Wager E, Filed EA, Grossman L. Good publication practice for pharmaceutical companies. Curr Med Res Opin 2003; 19: 149-54.
101. Skyes R. Being a modern pharmaceutical company. Involves making information available on clinical trial programmes. BMJ 1998; 317: 1172.
102. Marini G. Quali conflitti di interessi e come controllarli? Il ruolo dell'industria. In: Atti Riunione Annuale Centro Cochrane Italiano, Milano, Ottobre 2000 (Internet). Disponibile all'indirizzo: http://www.cochrane.it/page.asp?idp=406398850 (ultima consultazione: 20 Aprile 2004).
103. Smith R. Medical journals and pharmaceutical companies: uneasy bedfellows. BMJ 2003; 326: 1202-5.
104. Coordinamento per la Integrità della ricerca biomedica – CIRB. Società Scientifiche al test del conflitto di interessi. Il Sole 24 Ore Sanità, 4-10 Novembre 2003.
105. Renzi R, Satolli R, Velo G. Sui temi della salute e dei farmaci i media non possono sottrarsi a responsabilità etiche comuni. Occhio clinico 2004; 3: 24-5.