

Gli sprechi della ricerca biomedica e la crisi dell'Evidence-based Medicine

Antonino Cartabellotta^{1*}

A 23 anni dalla sua nascita¹, l'*Evidence-based Medicine* (EBM) è stata recentemente dichiarata "ufficialmente in crisi" da Trisha Greenhalg et coll.² in quanto, concentrandosi eccessivamente su aspetti statistici e metodologici, ha perso di vista il suo vero obiettivo: migliorare la salute delle persone e ottimizzare l'utilizzo delle risorse grazie a un'adeguata integrazione delle migliori evidenze scientifiche in tutte le decisioni professionali, manageriali e di politica sanitaria. Secondo gli autori, portavoce del neonato *Evidence-based Medicine Renaissance Group*, il vero obiettivo dell'EBM consiste nel riportare la persona al centro delle cure e delle strategie di sanità pubblica.

Senza entrare nel merito della eccellente sintesi di tematiche di estremo interesse, nell'articolo stride il contrasto tra l'eccesso di enfasi nel titolo e nei toni e la totale assenza di approfondimento del problema reale su cui poggia l'intero movimento dell'EBM, ovvero l'articolato processo con cui la ricerca viene finanziata, prodotta e pubblicata generando le evidenze scientifiche su cui basare la medicina e l'assistenza sanitaria³. Oggi, infatti, la ricerca biomedica è afflitta da un fenomeno imbarazzante e sempre più diffuso: numerose scoperte inizialmente promettenti non determinano alcun miglioramento nell'assistenza sanitaria. Ad esempio, di 1.575 articoli pubblicati nel 2005 sui markers prognostici del carcinoma prostatico, il 96% riportava almeno una variabile significativa⁴, ma solo pochi sono stati confermati da studi successivi e solo un numero esiguo di markers è stato effettivamente introdotto nella pratica clinica⁵. Perché dunque studi che hanno il potenziale di migliorare l'assistenza sanitaria e la salute delle popolazioni non riescono a centrare l'obiettivo primario della ricerca biomedica, ovvero concretizzare evidenze affidabili da integrare in tutte le decisioni che riguardano la salute delle persone?

Nel 2010, le spese globali per la ricerca scientifica (per lo più biomedica) ammontano ad oltre 240 miliardi di dollari⁶; il contributo maggiore proviene dagli Stati Uniti, con circa 110 miliardi di dollari (70 dall'industria e 40 da istituzioni ed enti no-profit⁷), che rappresentano poco più del 5% della spesa sanitaria negli USA. Anche se questi considerevoli investimenti hanno già determinato rilevanti miglioramenti della salute delle popolazioni, potrebbero essere raggiunti ulteriori traguardi a patto di eliminare sprechi e inefficienze nei processi attraverso cui la ricerca viene commissionata, pianificata, condotta, analizzata, normata, gestita, disseminata e pubblicata.

Nel 2009, Chalmers et Glasziou⁸ identificavano le

principali fonti di sprechi evitabili nella ricerca biomedica: la loro somma ammonterebbe all'85% degli investimenti nella ricerca, pari a quasi 150 miliardi di euro nel 2010, senza tenere conto delle inefficienze presenti nelle fasi di regolamentazione e gestione della ricerca. La cifra appariva incredibile, tanto che la discussione innescata da quell'articolo ha generato un'ondata di seminari e incontri finalizzati ad esplorare strumenti e strategie per risolvere questa inaccettabile situazione: quesiti di ricerca inadeguati, cattiva qualità dei disegni di studio, inaccessibilità dei risultati della ricerca, risultati distorti da reporting selettivi e altri tipi di bias. Nonostante alcune delle problematiche identificate da Chalmers et Glasziou siano state recentemente affrontate⁹⁻¹⁶, mantenendo questo passo saranno necessari moltissimi anni per mettere in atto tutte le azioni di miglioramento necessarie.

Il quadro sopra descritto poggia su un sistema complesso di azioni e relazioni tra diversi attori della ricerca biomedica, ciascuno dei quali agisce in sistemi con differenti rischi e fattori incentivanti. Le azioni possono essere comprese come risultato dell'interazione tra le capacità (intellettive e fisiche del singolo di affrontare le specifiche azioni), le opportunità (fattori esterni all'individuo che rendono possibili le azioni) e le motivazioni (driver che motivano e indirizzano il comportamento). Considerato che le azioni di ciascuna categoria di attori influenzano le altre, solo prendendo in considerazione tutti i driver è possibile comprendere le condizioni economiche, sociali, culturali e politiche che hanno plasmato l'universo della ricerca biomedica¹¹.

Nel mondo della ricerca biomedica i driver economici giocano, indubbiamente, un ruolo fondamentale: infatti,

Citazione. Cartabellotta A. Gli sprechi della ricerca biomedica e la crisi dell'Evidence-based Medicine. Evidence 2014;6(9): e1000088.

Pubblicato 24 settembre 2014

Copyright. 2014 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti di interesse. AC è il Presidente del GIMBE, organizzazione no-profit che svolge attività di formazione e ricerca sugli argomenti trattati nell'articolo.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

l'obiettivo principale dell'**industria farmaceutica e biomedicale** è quello di massimizzare i profitti sia immettendo continuamente nuovi prodotti, sia proteggendo ed espandendo le proprie quote di mercato. Nella ricerca clinica finanziata dall'industria, il disegno dello studio e la scelta dell'intervento di confronto (*comparator*) possono essere condizionate da ragioni di puro marketing; inoltre, sono sempre più diffusi i cosiddetti trial di disseminazione (*seeding trials*), condotti con l'obiettivo primario di rendere familiari i nuovi farmaci, piuttosto che generare nuove conoscenze¹². Gli interessi economici dell'industria hanno contribuito a trasformare la salute in una merce che può essere acquistata, un messaggio che distorce notevolmente la percezione di altri stakeholders, in particolare di cittadini e pazienti. Più in generale, la logica del profitto rimane centrale per tutto quanto coinvolge l'industria, incluse le interazioni con ricercatori e professionisti sanitari che nella maggioranza dei casi sono indipendenti solo in apparenza¹³.

Anche le **riviste biomediche** rappresentano un business molto redditizio: di conseguenza, i tentativi di massimizzare gli introiti non sono sempre compatibili con l'obiettivo di pubblicare esclusivamente studi di elevata qualità e rilevanti per la salute pubblica. Infatti la peer review, che dovrebbe garantire la qualità delle pubblicazioni, è un meccanismo largamente imperfetto e poco costo-efficace, considerati anche i costi molto elevati^{14,15}. Nel dicembre 2013 Randy Schekman, in occasione della consegna del Nobel per la Fisiologia o la Medicina ha lanciato un feroce attacco contro quelle che ha definito "riviste di lusso" – Nature, Science e Cell. Nonostante non abbia direttamente menzionato i "top five journals" (New England Journal of Medicine, The Lancet, JAMA, Annals of Internal Medicine, BMJ), è ragionevole pensare che la definizione includesse anche quelle. Sul Guardian ha dichiarato che: "Le riviste di lusso dovrebbero costituire paradigmi di qualità e pubblicare solo la ricerca migliore. Considerato che i panel che decidono di finanziamenti e nomine spesso utilizzano la rivista di pubblicazione come indicatore proxy per la qualità della ricerca, pubblicare su queste testate spesso garantisce finanziamenti e cattedre. Tuttavia, la reputazione di cui godono queste importanti riviste è meritata solo in parte, perché se è assolutamente certo che pubblicano numerosi articoli rilevanti, è altrettanto vero che non pubblicano esclusivamente quelli, né sono le uniche a pubblicare ricerca rilevante"¹⁷.

Governi e politici giocano un ruolo determinante perché i finanziamenti per la ricerca sono indispensabili in aree rilevanti per la salute pubblica, ma ignorate dall'industria perché le opportunità di profitto sono minime o nulle. Anche se i finanziatori istituzionali non sono generalmente guidati da logiche di profitto, occorre non sottovalutare altri aspetti rilevanti: le agenzie nazionali ricevono i fondi dai governi, guidati dalla politica che, per

dimostrare il successo di una strategia di finanziamento che assicura lavoro ai ricercatori, si basa in parte sui risultati ottenuti in tempi brevi. Poiché i frutti di decisioni strategiche sulla ricerca emergono solo dopo molti anni, chi deve erogare finanziamenti pubblici per la ricerca si basa spesso su indicatori surrogati spesso indebitamente influenzati sia dall'entità del finanziamento, sia dall'impact factor delle riviste, che non rappresentano misure affidabili della qualità della ricerca, né tantomeno della loro rilevanza clinica e sociale¹⁸.

Le **agenzie regolatorie** e i **comitati etici**, memori delle atrocità del passato associate alle ricerche biomediche dei criminali di guerra (es. trial di Norimberga)¹⁹, hanno il compito di proteggere i partecipanti arruolati nella ricerca. Oggi tuttavia, l'impatto degli adempimenti regolatori è spesso sproporzionato rispetto ai plausibili rischi connessi alla ricerca²⁰, condizionando negativamente capacità e motivazioni dei ricercatori nel rispondere a quesiti rilevanti per l'assistenza sanitaria.

I **fattori sociali e culturali**, accanto a quelli economici e politici, giocano un ruolo rilevante. La scienza non è fatta da modelli virtuosi, ma da esseri umani orientati ai propri interessi che possono compromettere i loro consueti elevati standard di rigore morale se coinvolti in relazioni commerciali o conflitti di interesse di altra natura. Quando le risorse scarseggiano e la competizione è molto elevata, i ricercatori possono optare per la strada più facile e veloce, piuttosto che la migliore, scegliendo di arrivare primi a scapito della correttezza. Se la loro ipotesi di ricerca si rivela errata, molti ricercatori preferiscono passare a un altro studio piuttosto che dedicarsi a un reporting scrupoloso di risultati negativi. Infine, possono prediligere studi stimolanti per il mondo scientifico, rispetto a quelli che tentano di rispondere a quesiti veramente rilevanti per i pazienti e i sistemi sanitari. Questi comportamenti sono ulteriormente aggravati dalla compiacenza e dalla povertà intellettuale di alcuni ricercatori. Se, di fatto, la ricerca così condotta continua ad essere finanziata e pubblicata, perché cambiare? Chi dovrebbe mai scoprire eventuali loro carenze in termini di capacità, attenzione e scrupolosità?

Enti di ricerca e istituzioni accademiche hanno un ruolo fondamentale nel costruire il contesto sociale e culturale in cui viene realizzata la ricerca: infatti le regole accademiche di incentivazione e promozione influenzano inevitabilmente le scelte dei ricercatori in ogni fase della loro carriera. Concentrare l'attenzione sulla pubblicazione dei risultati su riviste con elevato impact factor e sull'acquisizione dei finanziamenti induce i ricercatori a inseguire il successo a breve termine, piuttosto che condurre studi robusti che impiegherebbero più tempo per produrre risultati meno eclatanti, ma più validi e rilevanti per la salute pubblica. Inoltre, le istituzioni accademiche non sono ancora riuscite a stabilire meccanismi credibili

per identificare e gestire una cattiva condotta della ricerca. Una posizione in netto contrasto con quanto accade in ambito industriale, dove nel 2013 un ricercatore è stato condannato per aver falsificato i risultati di ricerche di laboratorio²¹.

Il fatto che gli studi siano sottoposti a peer review e che le decisioni su finanziamento, pubblicazione e promozione non vengano assunte dai singoli genera un falso senso di indipendenza. A ogni livello, ciascun individuo coinvolto in questi processi è influenzato da differenti driver, quali l'ambizione, la progressione di carriera e il finanziamento. I giovani ricercatori, poco propensi a sfidare l'autorità e infrangere lo status quo, sono portati a pensare che le migliori chances di successo si ottengono lavorando per il sistema, e non cercando di cambiarlo.

Quali possibili soluzioni per cambiare la rotta di un sistema ormai alla deriva? Una barriera a tutti i driver che generano distorsioni potrebbe essere rappresentata da contro-influenze di bilanciamento: invece di essere giudicati sulla base dell'impact factor delle riviste che pubblicano i loro studi, gli accademici potrebbero essere valutati in base al rigore metodologico, alla completa disseminazione delle loro ricerche, alla qualità dei loro report e alla riproducibilità dei loro risultati, in altre parole alla rilevanza clinica e sociale delle evidenze da loro prodotte. Se questi elementi avessero un ruolo sostanziale per le decisioni relative alle promozioni di carriera, al finanziamento e alla pubblicazione, le istituzioni potrebbero utilizzarli per valutare le performance del proprio personale e, se al di sotto di certi standard, impegnarsi per il loro miglioramento.

Oggi tutti gli attori coinvolti agiscono ciascuno per il proprio interesse, troppo spesso aumentando gli sprechi e riducendo il valore della ricerca biomedica: è arrivato

il momento di dare nuovo vigore al processo scientifico e promulgare i suoi principi guida. Sono necessari nuovi sistemi di supervisione e regolamentazione al fine di promuovere il rigore metodologico, proteggere l'integrità del processo scientifico e allontanare i ricercatori da influenze perverse. Assicurando rigore in tutte le fasi del processo di ricerca, la comunità scientifica potrebbe proteggere se stessa dai sofismi della politica, separare le conflittuali logiche capitalistiche da quelle della scienza e dare reale valore al denaro dei finanziatori liberali e dei contribuenti, aumentando il value e riducendo gli sprechi della ricerca.

A questo tema di estrema attualità la rivista *The Lancet* ha dedicato la serie *Research: Increasing Value, Reducing Waste* dove gli autori formulano specifiche raccomandazioni per incrementare il valore e ridurre gli sprechi della ricerca²²⁻²⁶. È di grande lustro per il nostro Paese che l'editoriale che ha presentato la serie – oltre ad aggiornare le categorie di sprechi di Chalmers e Glasziou⁸ (figura) – indichi nell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri un paradigma istituzionale per la ricerca (box).

Nel suo attacco alle "riviste di lusso" Schekman ha lanciato una provocazione¹⁷: "In che modo le riviste scientifiche dovrebbero contribuire ai progressi della scienza e delle carriere?". Domanda legittima, ma incompleta: oggi infatti le evidenze disponibili suggeriscono un interrogativo ancora più ampio: come dovrebbe cambiare l'intero sistema-scienza per aumentare la produzione di evidenze affidabili e accessibili, raccogliendo le sfide della società e rispondendo ai bisogni delle persone²⁸?

Sicuramente, l'annunciato rinascimento dell'EBM proposto da Trisha Greenhalgh non può che ripartire dallo slogan "meno pubblicazioni e più evidenze!"

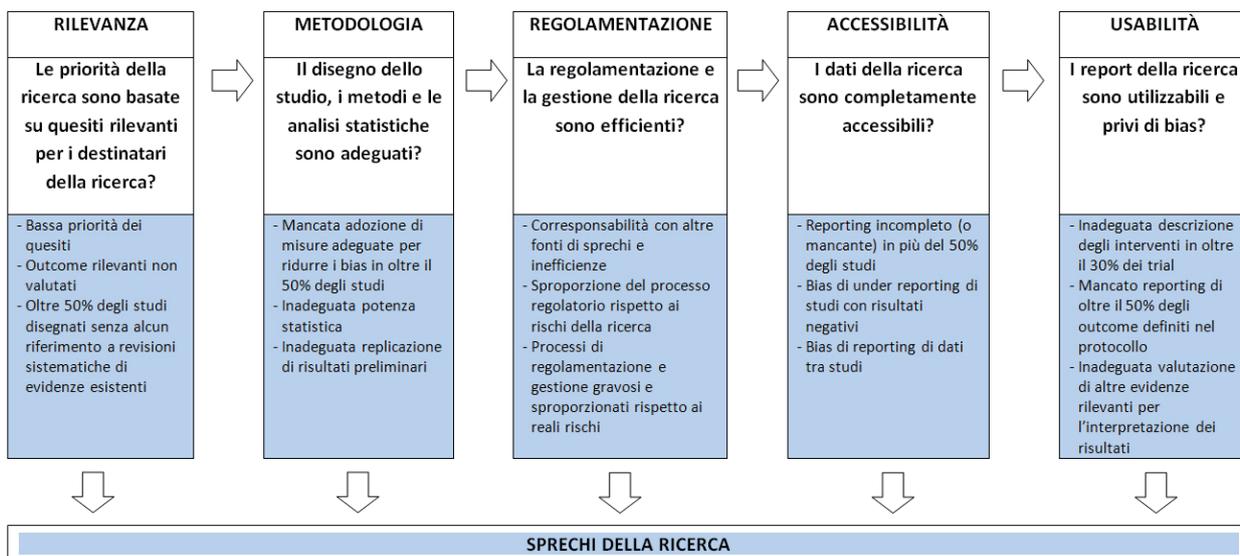


Figura. Sprechi e inefficienze evitabili nella ricerca biomedica (tradotta e adattata da Macleod MR et al.²⁷)

Box. L'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri: un modello patient-oriented per lo sviluppo, la valutazione e l'impatto dei farmaci nella pratica²⁹

1. Indipendenza istituzionale ed economica dallo Stato, dall'Università e dall'industria, nonché da ogni indebita influenza politica, finanziaria e ideologica.
2. Assoluta trasparenza e rendicontazione in tutte le fasi di pianificazione, implementazione e pubblicazione di: ricerca di base, trial clinici, ricerca epidemiologica, progetti ambientali e attività di technology assessment.
3. Divieto di brevetto per qualunque scoperta fatta dall'Istituto.
4. Controllo esclusivo di tutti gli step della ricerca e di tutti i dati dei trial clinici nelle sperimentazioni finanziate sia dall'Istituto che dall'industria.
5. Promozione della ricerca come componente integrale dell'assistenza sanitaria: sviluppo in ogni area di network assistenziali "GISSI-like" di ospedali e professionisti sanitari interessati e impegnati nella ricerca su base volontaria e a lungo termine.
6. Disegno di trial clinici di grandi dimensioni per documentare l'impatto della ricerca intesa come normale "ingrediente" dell'assistenza e strumento efficace per la formazione e lo sviluppo professionale continui.
7. Promozione di policy pubbliche finalizzate a supportare, dal punto di vista istituzionale e finanziario, normative e sperimentazioni per rispondere a necessità di salute pubblica non soddisfatte, e non solo inerenti all'immissione sul mercato di nuovi farmaci.
8. Monitorare la trasferibilità dei risultati della ricerca al Servizio Sanitario Nazionale e la loro accettabilità da parte delle popolazioni target.
9. Promozione continua di un'ampia alfabetizzazione scientifica, attraverso campagne per orientare l'opinione pubblica e iniziative ad hoc, mantenendo sempre un profilo elevato con i mass media.

BIBLIOGRAFIA

1. Guyatt GH. Evidence-based medicine. *ACP J Club* 1991;114:A-16.
2. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N; Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ* 2014;348:g3725.
3. Knottnerus JA, Dinant GJ. Medicine based evidence, a prerequisite for evidence based medicine. *BMJ* 1997;315:1109-10.
4. Kyzas PA, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JP. Almost all articles on cancer prognostic markers report statistically significant results. *Eur J Cancer* 2007;43:2559-79.
5. Anderson NL. The clinical plasma proteome: a survey of clinical assays for proteins in plasma and serum. *Clin Chem* 2010;56:177-85.
6. Røttingen JA, Regmi S, Eide M, et al. Mapping of available health research and development data: what's there, what's missing, and what role is there for a global observatory? *Lancet* 2013; 382: 1286-307.
7. Dorsey ER, de Roulet J, Thompson JP, et al. Funding of US

- biomedical research, 2003-2008. *JAMA* 2010;303:137-43.
8. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009; 374: 86-89.
9. Petit-Zeman S, Firkins L, Scadding JW. The James Lind Alliance: tackling research mismatches. *Lancet* 2010; 376:667-69.
10. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci* 2011; 6: 42.
11. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet* 2005;365: 1099-104.
12. Krumholz SD, Egilman DS, Ross JS. Study of neurontin: titrate to effect, profile of safety (STEPS) trial: a narrative account of a gabapentin seeding trial. *Arch Intern Med* 2011; 171:1100-07
13. Stamatakis E, Weiler R, Ioannidis JP. Undue industry influences that distort healthcare research, strategy, expenditure and practice: a review. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 469-75.
14. Wessely S. Peer review of grant applications: what do we know? *Lancet* 1998; 352: 301-05.
15. Jefferson T, Godlee F. Peer review in health sciences, 2nd edn. London: BMJ Books, 2003.
16. Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J R Soc Med* 2011;104: 510-20.
17. Schekman R. How journals like Nature, Cell, and Science are damaging science. *The Guardian* (London) Dec 9, 2013. Disponibile a: www.theguardian.com/commentisfree/2013/dec/09/how-journals-nature-science-cell-damagescience. Ultimo accesso 24 settembre 2014.
18. Minnerup J, Wersching H, Diederich K, et al. Methodological quality of preclinical stroke studies is not required for publication in high-impact journals. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 1619-24.
19. Shaw S, Barrett G. Research governance: regulating risk and reducing harm? *J R Soc Med* 2006; 99:14-19.
20. The Academy of Medical Sciences. A new pathway for the regulation of medical research. Disponibile a: www.acmedsci.ac.uk/p47prid88.html. Ultimo accesso 24 settembre 2014
21. UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Press release: manjailed in pre-clinical trial data scam case. April 17, 2013. Disponibile a: www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON263951. Ultimo accesso 24 settembre 2014.
22. Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, et al. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet* 2014;383:156-165.
23. Ioannidis JPA, Greenland S, Hlatky MA, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet* 2014;383:166-75.
24. Al-Shahi Salman R, Beller E, Kagan J, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet* 2014;383:176-85.
25. Chan A-W, Song F, Vickers A, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet* 2014;383:257-66.
26. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet* 2014;267-276.
27. Macleod MR, Michie S, Roberts I, Dirnagl U, Chalmers I, Ioannidis JP, Al-Shahi Salman R, Chan AW, Glasziou P. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet*

2014;383:101-4.

28. Quantifying the social impact of research and medical journals. *Lancet* 2014;384:557.

29. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. Carta dei Valori e Codice Etico dell'Istituto Mario Negri. Disponibile a: www.marionegri.it/mn/it/sezioni/istituto/cartaValoriCodiceEtico. Ultimo accesso 24 settembre 2014.