

## Il manifesto EBM per migliorare l'assistenza sanitaria

### Una risposta a bias sistematici, sprechi, errori e frodi nella ricerca che condizionano l'assistenza al paziente

Carl Heneghan<sup>1\*</sup>, Kamal R Mahtani<sup>1</sup>, Ben Goldacre<sup>1</sup>, Fiona Godlee<sup>2</sup>, Helen Macdonald<sup>2</sup>, Duncan Jarvis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford, UK, <sup>2</sup>The BMJ, London, UK

Un processo decisionale informato richiede a professionisti sanitari e pazienti di identificare e utilizzare le migliori evidenze scientifiche. Ma come è possibile raggiungere questo obiettivo, vista la discutibile integrità della maggior parte delle evidenze disponibili, la mancanza di studi che rispondano alle reali necessità dei pazienti e l'assenza di evidenze per informare le decisioni condivise?

Ancora oggi un numero eccessivo di studi viene pianificato o condotto in maniera inadeguata e troppi risultati vengono occultati o disseminati in maniera frammentaria<sup>1</sup>. Paradossalmente a fronte di un aumento della produzione scientifica<sup>2</sup>, la qualità delle evidenze è peggiorata<sup>3</sup>, influenzando negativamente la possibilità di fornire ai pazienti un'assistenza efficace, sostenibile e ad elevato *value*.

Il BMJ e il *Centre for Evidence Based Medicine* dell'Università di Oxford organizzano ogni anno *Evidence Live*, una conferenza internazionale ideata per "produrre, disseminare e implementare le migliori evidenze al fine di migliorare l'assistenza sanitaria". Grazie a questa iniziativa e ad altri progetti è cresciuta la consapevolezza di rilevanti problematiche, ma anche di progressi e soluzioni relativi all'intero ecosistema delle evidenze scientifiche: dalla ricerca di base all'implementazione nella pratica clinica.

Proprio da questa consapevolezza è nato il manifesto EBM al quale tutti sono invitati a contribuire, aderendo a un movimento finalizzato a migliorare la produzione delle evidenze scientifiche, seguendo una roadmap per raggiungere gli obiettivi definiti, condividere i risultati ottenuti e lanciare nuove sfide.

#### Perché non ci possiamo fidare delle evidenze?

Bias rilevanti, errori e sprechi della ricerca biomedica sono oggi ampiamente documentati (box 1)<sup>4</sup>: infatti, la maggior parte della ricerca pubblicata è parzialmente distorta e, di conseguenza, la sua implementazione nella pratica clinica è compromessa. Questa, a sua volta, è influenzata negativamente da altre determinanti: interessi commerciali e accademici gestiti in maniera inadeguata<sup>15</sup>; bias nell'agenda della ricerca, che spesso trascura il punto di vista dei pazienti nella formulazione dei quesiti di ricerca e nella scelta degli *outcome*<sup>16,17</sup>; *trial* dal disegno inadeguato, che mancano di trasparenza e di monitoraggio indipendente, che non seguono il protocollo<sup>18</sup>, che vengono interrotti precocemente<sup>19</sup>; il fenomeno della *ghost authorship*<sup>20</sup>; bias di pubblicazione e reporting<sup>5-21</sup>; risultati sovrastimati o utilizzati in maniera distorta<sup>22</sup> che contengono errori non corretti<sup>14</sup> o nascondono frodi non identificate<sup>9,23</sup>.

**Citazione.** Heneghan C, Mahtani KR, Goldacre B et al. Il manifesto EBM per migliorare l'assistenza sanitaria. *Evidence* 2017;9(6): e1000167.

**Pubblicato** 26 giugno 2017

**Copyright.** © 2017 Heneghan et al. 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 d'interesse.** Gli autori dichiarano di avere letto e di conoscere la policy BMJ relativa alla disclosure sui conflitti di interesse. Tutti gli autori dichiarano di avere conflitti di interesse di natura accademica e finanziaria che hanno influenzato questo manifesto. Da un punto di vista accademico, tutti gli autori ritengono che migliorare qualità e trasparenza delle evidenze, coinvolgere i pazienti e migliorare la comunicazione dei risultati della ricerca siano azioni essenziali per prendere decisioni terapeutiche realmente informate. Da un punto di vista finanziario, il BMJ e il Centre for Evidence Based Medicine organizzano in partnership una conferenza no-profit (*Evidence Live*) il cui focus è "migliori evidenze per migliorare la salute". Le nostre rispettive istituzioni sono coinvolte in attività di ricerca, formazione e pubblicazione in molte delle aree affrontate nel manifesto. Inoltre, individualmente, siamo coinvolti in attività editoriali, formative e congressuali. Riteniamo che tutti questi conflitti possano avere influenzato le nostre opinioni e proprio per questo abbiamo chiesto un ampio range di input per compensare i nostri preconcetti.

**Provenienza.** Tradotto con permesso da Heneghan C, Mahtani KR, Goldacre B et al. *Evidence based medicine manifesto for better healthcare*. *BMJ* 2017;357:j2973

\* E-mail: carl.heneghan@phc.ox.ac.uk

## Box 1. I problemi delle evidenze scientifiche

- I risultati del 50% di tutti i trial non sono mai stati pubblicati e i trial con risultati positivi hanno il doppio di probabilità di essere pubblicati rispetto a quelli con risultati negativi<sup>5</sup>.
- Il costo dei trial farmacologici è aumentato di cinque volte nell'ultimo decennio, ostacolando di conseguenza lo sviluppo di nuovi farmaci<sup>6</sup>.
- L'85% delle risorse investite nella ricerca attualmente vengono sprecate<sup>4</sup>.
- L'86% delle revisioni Cochrane non include dati relativi all'outcome primario di sicurezza<sup>7</sup>.
- Una revisione sistematica condotta su 39 trial non ha identificato studi rigorosi che prendevano in considerazione strategie di processo decisionale condiviso<sup>8</sup>.
- Dal 2009 al 2014 all'industria farmaceutica sono state comminate sanzioni per 12 miliardi di euro in conseguenza di illeciti penali e civili, ma sono stati apportati pochi cambiamenti di sistema finalizzati a prevenire il reiterarsi di problemi analoghi<sup>9</sup>.
- «Nonostante le ripetute richieste di vietare o limitare conflitti di interesse tra autori e sponsor di linee guida per la pratica clinica il problema persiste»<sup>10</sup>.
- Il 34% dei ricercatori segnalano pratiche discutibili: *data mining* per ottenere effetti statisticamente significativi, reporting selettivo degli outcome, *switch* di outcome, bias di pubblicazione, deviazioni dal protocollo, occultamento di conflitti di interesse<sup>11</sup>.
- In una survey condotta nel 2012 tra 9.036 autori e revisori del BMJ, dei 2.782 (31%) *responders* il 13% è stato testimone o sa da fonti certe di ricercatori attivi nel Regno Unito che hanno inappropriatamente aggiustato, alterato o inventato dati durante le loro ricerche, al solo scopo di pubblicare<sup>12</sup>.
- L'8% degli autori di 630 articoli hanno ammesso che le loro dichiarazioni di authorship contenevano dichiarazioni mendaci<sup>13</sup>.

Considerato che evidenze di scarsa qualità portano a decisioni cliniche inadeguate, numerose organizzazioni si stanno adoperando per aiutare i professionisti sanitari a interpretare le evidenze pubblicate al fine di giungere a decisioni ottimali. Tuttavia, anche queste sono condizionate da varie problematiche: produzione di linee guida non affidabili<sup>10</sup>, criticità regolatorie<sup>23</sup>, ritardi nel ritiro dal mercato di farmaci dannosi<sup>24</sup>. Complessivamente questi problemi contribuiscono ad aumentare i costi delle terapie<sup>25</sup>, gli eccessi di medicalizzazione (inclusi *overdiagnosis* e *overtreatment*)<sup>26</sup> e i rischi evitabili<sup>24</sup>.

### Produrre evidenze più affidabili: il manifesto EBM

Il manifesto è stato sviluppato da persone coinvolte a vari livelli nell'ecosistema delle evidenze, inclusi pazienti e cittadini che indirettamente finanziano e direttamente subiscono gli output del sistema attuale. Gli step

per sviluppare evidenze più affidabili (box 2) sono stati definiti grazie a numerose iniziative tra vari stakeholder: seminari, tavole rotonde, consultazioni online, feedback diretti. Anche se affrontare i problemi richiederà tempo, risorse e sforzi, tutta la comunità EBM dovrebbe prendersi in carico questa responsabilità. Si tratta di un progetto molto ampio, che è e sarà condotto da vari gruppi nel mondo. L'obiettivo è concentrare l'attenzione sugli strumenti e le strategie più efficaci per il cambiamento, in modo da poter lavorare insieme per migliorare l'assistenza sanitaria grazie ad evidenze di migliore qualità. Il manifesto, con le sue priorità è un documento vivo destinato ad evolversi nel tempo al fine di ottenere evidenze affidabili per un'assistenza migliore.

Per contribuire attivamente al manifesto EBM:  
[www.evidencelive.org/manifesto](http://www.evidencelive.org/manifesto)

## Box 2: Il manifesto EBM per migliorare la salute delle persone

- Espandere il ruolo di pazienti, professionisti sanitari e policy maker nella ricerca
- Aumentare l'utilizzo sistematico delle evidenze disponibili
- Rendere i risultati della ricerca rilevanti, replicabili e accessibili agli utilizzatori finali
- Ridurre le pratiche di ricerca discutibili, i bias e i conflitti di interesse
- Garantire una regolamentazione di farmaci e dispositivi rigorosa, trasparente e indipendente
- Produrre linee guida per la pratica clinica più facilmente implementabili
- Supportare l'innovazione, il miglioramento di qualità e sicurezza dell'assistenza, attraverso un maggiore utilizzo dei *real world data*
- Formare all'*evidence-based healthcare* professionisti, policy maker e cittadini al fine di compiere scelte informate
- Incoraggiare le generazioni future di EBM leader

## RINGRAZIAMENTI

Ringraziamo tutti quelli che hanno fornito il loro feedback: l'elenco dei partner che hanno ospitato tavole rotonde e seminari e di tutti coloro che hanno contribuito è disponibile a [www.evidencelive.org](http://www.evidencelive.org). Ringraziamo inoltre Ruth Davis e Alice Rollinson per il supporto nella divulgazione del manifesto tra la comunità EBM, oltre alla compianta Rosamund Snow – già *patient editor* del BMJ – che ha contribuito alle prime versioni del manifesto. Confidiamo di ricevere ulteriori input per continuare il suo lavoro e il nostro impegno nel coinvolgimento dei pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Goldacre B, Heneghan C. How medicine is broken, and how we can fix it. *BMJ* 2015;357:h3397.
2. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med* 2010;357:e1000326.
3. Goldacre B. Bad pharma: how drug companies mislead doctors and harm patients. Macmillan, 2014.
4. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;357:86-9.
5. Song F, Parekh S, Hooper L, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010;357:iii, ix-xi, 1-193.
6. Collier R. Rapidly rising clinical trial costs worry researchers. *CMAJ* 2009;357:277-8.
7. Saini P, Loke YK, Gamble C, Altman DG, Williamson PR, Kirkham JJ. Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ* 2014;357:g6501.
8. Shay LA, Lafata JE. Where is the evidence? A systematic review of shared decision making and patient outcomes. *Med Decis Making* 2015;357:114-31.
9. Kessel M, Mark K. Restoring the pharmaceutical industry's reputation. *Nat Biotechnol* 2014;357:983-90.
10. Lenzer J. Why we can't trust clinical guidelines. *BMJ* 2013;357:f3830-3830.
11. Fanelli D. How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data. *PLoS One* 2009;357:e5738.
12. BMJ: research misconduct survey. 2012. Disponibile a: [www.blogs.bmj.com/bmj/files/2012/01/BMJresearch-misconduct-survey-for-posting-on-bmj.com\\_.pdf](http://www.blogs.bmj.com/bmj/files/2012/01/BMJresearch-misconduct-survey-for-posting-on-bmj.com_.pdf). Ultimo accesso: 26 giugno 2017
13. PLoS Medicine Editors. Ghostwriting revisited: new perspectives but few solutions in sight. *PLoS Med* 2011;357:e1001084.
14. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005;357:e124.
15. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003;357:454-65.
16. Greenhalgh T, Snow R, Ryan S, Rees S, Salisbury H. Six "biases" against patients and carers in evidence-based medicine. *BMC Med* 2015;357:200.
17. Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ* 2011;357:d7995.
18. Dodd S, Susanna D, Ian W, Paula W. Departure from treatment protocol in published randomised controlled trials: a review. *Trials* 2011;357:A129.
19. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005;357:2203-9.
20. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan AW. Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med* 2007;357:e19.
21. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüller YB, Kölsch H, Kaiser T. Reporting bias in medical research—a narrative review. *Trials* 2010;357:37.
22. Ahmed L, Laura A. Bad pharma: how drug companies mislead doctors and harm patients. *Aust Prescr* 2013;357:55.
23. Light DW, Lexchin J, Darrow JJ. Institutional corruption of pharmaceuticals and the myth of safe and effective drugs. *J Law Med Ethics* 2013;357:590-600.
24. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med* 2016;357:10.
25. Dusetzina SB. Drug pricing trends for orally administered anticancer medications reimbursed by commercial health plans, 2000-2014. *JAMA Oncol* 2016;357:960-1.
26. Moynihan R, Heneghan C, Godlee F. Too much medicine: from evidence to action. *BMJ* 2013;357:f7141.