



Atti della Accademia Lancisiana

Anno Accademico 2023-2024

Vol. 68, n° 2, Aprile - Giugno 2024

Conferenza: De profundis per la Evidence Based Medicine, in attesa di una (possibile?) risurrezione

06 febbraio 2024

De profundis per la Evidence Based Medicine, in attesa di una (possibile?) risurrezione

G. Ceccarelli

*La Medicina non dovrebbe essere una questione di autorità
e la domanda più importante che chiunque può fare
riguardo a qualsiasi affermazione è semplice: 'Come fai a saperlo?'*
Ben Goldacre¹

Due “esperimenti controllati” vengono riportati nella Bibbia^{2, 3}. Nel primo libro dei Re (18, 23-38) il profeta Elia invita i sacerdoti di Baal a scegliere uno di due giovenchi per il sacrificio; poi, lui, Elia, e i sacerdoti invocheranno ognuno il proprio Dio affinché invii dal cielo il fuoco che consumerà il sacrificio e si vedrà chi è il Signore da Colui che risponderà effettivamente alle invocazioni; nel libro di Daniele (Dan 1, 3-15) il Re vuole imporre al gruppo di giovani Israeliti che è alla sua corte un certo tipo di alimentazione; Daniele si oppone, per motivi rituali e religiosi, e invita il Re a permettere che gli Israeliti seguano i loro precetti: dopo un congruo periodo di tempo si vedrà quale delle due diete seguite -quella prescritta dal Re e quella voluta da JHWH- avrà dato risultati migliori.

A parte questi due antichi esempi, si suole citare come vero primo studio controllato⁴ quello effettuato da James Lind, medico sul vascello *Salisbury* della *Royal Navy* nel 1747, per verificare l'efficacia di alcuni trattamenti di solito impiegati nei marinai che presentavano i segni dello scorbuto, una condizione ad insorgenza molto comune nei lunghi viaggi di mare: ad alcune coppie di malati Lind somministrò nelle stesse condizioni uno dei seguenti “farmaci”: 1,1 lt di sidro; 25 ml di elisir di vetriolo (acido solforico diluito); 18 ml di aceto prima di ognuno dei tre pasti; mezza pinta di acqua marina; due arance e un limone e, infine, un miscuglio fatto con aglio, semi di senape, radice di ravanello essiccata e resina di mirra. L'esperimento sarebbe dovuto durare 14 giorni, ma dopo sei fu interrotto perché i due malati trattati con gli agrumi presentavano tali segni di guarigione da imporre anche agli altri la stessa terapia. Va detto che lo stesso Lind non fu particolarmente impressionato dai propri risultati, riferendoli solo in poche righe del libro che dedicò poi allo scorbuto, talché per molto tempo anche in seguito la malattia continuò a imperversare tra i marinai, fino a che l'idea di rifornire le navi di agrumi e in particolare di limoni non si diffuse, eliminando, in pratica, il grave inconveniente⁵. Malgrado questi esempi, fino quasi alla metà del XX secolo la mentalità del medico era molto lontana dal pensare che i metodi matematici, e la statistica in particolare, potessero avere una qualche importanza e applicazione nella pratica medica⁶; è vero che, ad esempio, la statistica aveva avuto una parte importante nella comprensione del modo di diffondersi della famosa epidemia di colera a Londra nel 1854⁵, ma ancora nel 1937 un editoriale del *Lancet*⁶ presentando un articolo del prof. Bradford Hill, statistico alla

London School of Hygiene, iniziava con la frase: “*Statistics are curious things*”. Proprio Bradford Hill avrebbe avuto una parte non trascurabile nel famoso studio apparso nel 1948⁷ che documentò la possibilità di sconfiggere la tubercolosi polmonare con la streptomina e che viene di solito considerato il primo *trial* controllato e randomizzato (CRT) che avrebbe cambiato in maniera non trascurabile la Medicina moderna. Tuttavia, va notato, come è stato in seguito rivendicato, che già nel 1944 era stata pubblicata, e dallo stesso *Medical Research Council* che pochi anni dopo avrebbe organizzato il *trial* sulla streptomina, un analogo studio, controllato e randomizzato, sulla efficacia del “*Patulin*”^c nel raffreddore comune^{8, 9}; questa indagine è poi caduta nel dimenticatoio, con ogni probabilità perché -al contrario di quella sulla tubercolosi- ebbe un esito assolutamente negativo, il che già porta a considerare come spesso le indagini ad esito negativo (rispetto alle attese per cui sono attuate) “scompaiano” dal nostro orizzonte, malgrado il fatto, ovvio, che esse, invece, esistono e hanno un loro significato.

La famosa indagine su streptomina e tubercolosi⁸ può essere considerata come quella che ha iniziato veramente una nuova era nello studio non solo della valutazione dei farmaci, ma più in generale nella valutazione “scientifica” delle pratiche che si adottano in Medicina.

Un altro poderoso elemento che operò nel mutare l’approccio alla Medicina fu quello di quei pochi che osarono (e forse ancora osano) chiedersi perché, su quale base si adottassero alcune strategie terapeutiche. Un esempio fu quello di Samuel Albert Levine, che¹⁰ si pose il problema se fosse corretto imporre il riposo a letto protratto per circa 40 giorni dopo un infarto miocardico; a quel tempo si faceva così perché “si era fatto sempre così” sulla base di un concetto, il riposo dell’organo danneggiato, che in alcuni altri casi si era rivelato corretto. Mobilizzato rapidamente l’infartuato, i danni del riposo protratto si ridussero e cominciò quella riduzione progressiva della mortalità cardiovascolare di cui godiamo ancora oggi, ovviamente anche per molti altri mutamenti. Sulla scia di Levine, David Sackett nel suo ultimo anno da studente in Medicina si pose il problema se¹¹, al solito, il riposo prolungato a letto fosse giustificato nei casi di quello che al tempo si indicava come ittero catarrale e che quasi sempre poi coincide con una epatite A. Sackett prima di mobilitare i malati che gli erano affidati, cercò in letteratura e trovò due lavori “controllati”^{12, 13}, a firma tra gli altri di Tom Chalmers, che indicavano come il riposo a letto non modificasse positivamente il corso naturale della malattia. Cominciò così quello che Sackett indicò come un “approccio critico” alla Medicina, e che poi, tra la fine degli anni ’80 e i primissimi anni ’90 divenne, per opera di un allievo di Sackett, Gordon Guyatt¹⁴, la “*Evidence Based Medicine*”, la Medicina basata sulle prove. Questo approccio critico si basava, soprattutto all’inizio, nel porsi precisi quesiti medici cui seguiva la ricerca di quanto, a proposito di essi, al momento era noto; nell’apprezzamento critico di tali conoscenze e della loro applicabilità nel caso in esame; la fase finale era quella in cui l’intero processo era valutato nei confronti sia dei suoi risultati sia di eventuali modifiche future.

In questo modo di procedere, ovviamente la massima importanza sta nella disamina di quello che è lo “stato dell’arte” in quello specifico campo. A tale riguardo, dei vari dati di cui si dispone (dall’opinione di coloro che si suppone siano esperti del settore, alle descrizioni di singoli casi passati, agli studi “osservazionali” -non controllati, agli studi controllati ma non randomizzati, fino a questi ultimi e alle “*reviews*” o alle meta-analisi che li sintetizzano), secondo i cultori della EBM il massimo peso deve essere assegnato proprio agli studi che riassumono, secondo protocolli molto precisi, gli studi randomizzati disponibili: quindi alle *reviews* e soprattutto alle meta-analisi, in particolare se tali studi e tali riassunti sono andati incontro ad un processo di “*peer review*”, cioè di revisione operata, in cecità, da esperti indipendenti.

Con il passar del tempo, però, apparve sempre più chiaro che si doveva avere una visione più integrata della letteratura, da un lato non trascurando troppo quel che derivava anche da ricerche non controllate, ma estese¹⁵; e dall’altro scoprendo sempre di più che anche le *review* e le meta-analisi non sono del tutto esenti da difetti (o “*bias*”) che le tecniche adottate possono sì ridurre, ma mai eliminare completamente¹⁶; le strategie alla base della loro compilazione, infatti, hanno spesso un elemento soggettivo che fa sì che da esse si possano, volendo, ricavare conclusioni diverse e anche opposte^{17, 18}.

Questo modo di procedere si è diffuso molto velocemente, e sono diventate disponibili molte pubblicazioni “indipendenti”^d da cui ricavare con buone percentuali di successo quanto, su un certo problema, è noto e concordato. Tutto ciò si è condensato in quelle che ormai sono ovunque note come “linee guida”¹⁹ che raccolgono e rappresentano lo “stato dell’arte” di un dato problema medico e devono servire da orientamento nel singolo caso, anche se la “potenza” di tale orientamento -cioè la forza e l’estensione con cui una determinata “linea guida” si impone nel comportamento del medico al letto del malato- è sovente oggetto di contestazione successiva.

Non è certo qui il caso di passare in rassegna i grandi successi che un tal modo di procedere ha permesso di ottenere; ne citerò solo due, scelti un po’ “*at random*”, tanto per restare in argomento. Dal 1950 fino a gran parte degli anni ’80 venne consigliato di far dormire il neonato lattante in posizione prona (“*face down*” come si diceva seguendo l’opinione di un famoso anche se discusso pediatra statunitense^e); successivamente, cominciarono ad apparire degli studi controllati che, riassunti ad esempio in una pubblicazione del *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD)²⁰, portarono, sulla base di prove, a consigliare vivamente il sonno dei bambini in posizione supina (“*face up*”). L’altro esempio è quello dell’impiego di una terapia ormonale nelle donne in post menopausa (fino al 2004 negli USA circa il 40% di tali soggetti riceveva ormoni sulla base di ampie analisi di tipo osservazionale²¹) fino a che il grande studio randomizzato condotto sotto l’egida della *Women’s Health Initiative*²² sconsigliò tale uso, riservato in seguito solo ad alcuni casi specifici.

Un altro esempio, di tipo diverso, è quello della valutazione, mediante una “*sham surgery*”^f di un intervento come la vertebroplastica e la cifoplastica che negli USA è divenuto “una industria da *one-billion-dollar-a-year*”²³; in un articolo recente del genere “pro o contro” su Reumatismo^{24, 25} autori italiani concludono tra l’altro che “*si tratta di procedure ampiamente impiegate per alleviare il dolore e aumentare la mobilità nei pazienti con fratture da osteoporosi, ma la loro efficacia non è stata provata in maniera sostanziale mediante trials controllati e randomizzati; per di più, effetti collaterali gravi come emboli polmonari o intracardiaci stanno lì a contraddire l’idea generale che si tratti di una procedura sicura*”. Insomma, il “pensiero critico” applicato alla medicina con la EBM sembra indubbiamente aver contribuito in una maniera certamente non casuale ad alcuni tra i più importanti successi ottenuti negli ultimi decenni.

A questo punto è con una certa sorpresa che nel 2020 compare un libro²⁶, i cui argomenti vengono riassunti e ribaditi due anni dopo in un articolo del BMJ²⁷, in cui la EBM viene semplicemente definita “una illusione”.

In realtà, che non tutto fosse perfettamente a posto in qualcuno dei vari punti che costituiscono, come si è detto, la EBM, era apparso già prima della codificazione della stessa EBM; quando già nel 1978, ad esempio, era apparso un articolo sul NEJM²⁸ nel quale si portava l’attenzione sul fatto che la spesso ridotta dimensione del campione esaminato nelle CRT poteva esporre a importanti errori sistematici nella valutazione dei loro risultati. Quell’articolo aveva portato come conseguenza l’avvio di trials molto numerosi, che avevano proprio lo scopo di evitare quel tipo di *bias*; cito solo, dieci anni dopo l’articolo ora ricordato, il famoso studio ISIS-2²⁹ o gli altrettanto famosi -tra l’86 e il ’90- lavori del gruppo italiano per lo studio sulla sopravvivenza nell’infarto del miocardio (GISSI e GISSI-2), tutti studi su popolazioni superiori ai 10mila casi. Questi lavori molto ampi sono però, come è facile comprendere, estremamente complessi nella loro elaborazione, nella loro esecuzione e nella loro valutazione; per ovviare a tali enormi difficoltà, non facilmente superabili in ambito non solo ospedaliero ma anche universitario, sono da allora sorti numerosi gruppi privati, sparsi un po’ dovunque ma ovviamente più numerosi e noti negli USA, che collaborano con gli enti ora menzionati in tutte le fasi di questi che ormai sono noti e diffusi come *megatrials*. Il supporto finanziario di tali *megatrials* (e non solo dei *megatrials*, ma dei CRT in genere) ricade spesso, o meglio quasi sempre, sull’Industria, come è facile capire; secondo alcuni autori³⁰ oltre l’80% delle CRT è “*industry sponsored*”, il che non stupisce se si pensa alla “potenza di fuoco” finanziaria dell’Industria interessata agli stessi *trials* clinici, potenza di fuoco che è passata dai 390 miliardi di dollari del 2002 ai 1482 miliardi di dollari del 2022³¹ con un incremento, nel periodo considerato, di quasi il 400%.

Un altro fatto molto importante che si è inserito nel problema, apparentemente lontano, dell'EBM è quello della cosiddetta legge Bayh Dohle votata dal congresso USA alla fine del 1980³²; si tratta, molto in breve, di una legge che ha permesso a chi ottiene fondi dallo Stato e ne ha derivato dei brevetti, di divenire proprietari di tali brevetti; in precedenza, lo Stato aveva un "diritto di prelazione" sui risultati ottenuti con i suoi fondi. Di conseguenza, un universitario o una Università o una piccola industria ottiene fondi dallo Stato e con essi arriva ad un farmaco o una procedura o una apparecchiatura medica; lo/la brevetta e su di esso inizia una sperimentazione pilota; a questo punto possono darsi due sviluppi: a) la sperimentazione pilota non dà risultati promettenti e di conseguenza lo Stato ha elargito dei soldi e tutto è finito lì; oppure b) la sperimentazione pilota dà risultati promettenti e a questo punto di solito la grande ditta X propone di «sviluppare» le potenzialità del brevetto, con il che in pratica «assolda» l'inventore. La conseguenza, come ha scritto Marcia Angell³³, che è stata per molti anni "Editor" del *New England Journal Medicine*, una delle più importanti se non la più importante rivista medica, lo Stato ha ridotto un po' i suoi fondi per le Università, ma le Università hanno la possibilità di guadagnare molto di più trasferendo alle industrie i risultati ottenuti, il che però aumenta il conflitto di interessi tra Università e Industria. Soprattutto si crea non una diffusione delle conoscenze come tali, ma una «cultura del segreto» che riduce la diffusione delle conoscenze scientifiche e la possibilità di esplorare nuovi orizzonti e in particolare si tende inevitabilmente a manipolare i risultati ottenuti per arrivare a risultati pratici, lasciando perdere lo studio dei dati per sé stessi. In definitiva, i costi della ricerca sono molto spesso a carico dello Stato; solo se i risultati lasciano almeno sperare in un profitto, interviene la grande Industria e l'impegno dell'Industria è direttamente proporzionale alle possibilità di «successo», ma soprattutto l'Industria «entra» inevitabilmente nell'Università e la logica del profitto si sostituisce alla logica della ricerca «per sé stessa». Una piccola ma significativa conferma di questo ragionamento si ebbe quando, qualche anno dopo, lo stesso Senatore Dohle divenne²⁶ "testimonial" nella grande campagna a favore della cura della disfunzione erettile promossa da una grande Industria.

Tutto questo avveniva proprio nel mentre sulle idee certamente innovative e creatrici di pionieri come Chalmers, Sackett e Guyatt si veniva sviluppando la *Evidence Based Medicine* (EBM), in cui, come si ricorderà, uno dei grandi pilastri è l'ottenimento di prove scientificamente valide per la pratica della Medicina, cioè quel che si trova nella letteratura più accreditata da contemperare con l'esperienza del medico e le attese e i valori del malato.

Il problema fu che nel mondo "ideale" immaginato dai pionieri si venne mano intrufolando l'interesse industriale. Ora è evidente che - come si è già visto all'inizio con il vecchio caso del "Patulin", i risultati della ricerca non solo possono avere un differente impatto a seconda del loro esito -positivo o negativo- ma esiste da un lato una gran massa di dati che pur esistendo, non vengono pubblicati (dati brevettuali, dati riservati allo sponsor dell'indagine, dati ricavati dai singoli pazienti) e, dall'altro, anche nelle pubblicazioni "ufficiali" e anche su quelle, e non sono certamente tutte, apparse su riviste che adottano il sistema della *peer review* possono apparire conclusioni che, a valutare tutti i dati effettivamente noti, sarebbero o potrebbero essere diverse da quelle esposte. Questa situazione, nota da tempo ma venuta alla luce per alcuni casi clamorosi arrivati fino alla Corte di Giustizia (su alcuni dei quali torneremo tra poco) ha portato alla costituzione di gruppi che hanno lo scopo di ri-valutare dati già pubblicati sulla base di tutto quel che si sa: si tratta dei cosiddetti "gruppi RIAT"³⁴ ("*Restoring Invisible and Abandoned Trials*"). Non si tratta quindi solo di mettere in evidenza e segnalare (come si dovrebbe sempre fare in corso di una revisione "peer") i tanti possibili *bias* tecnici nei quali si può, anche innocentemente, incorrere nella stesura di un testo da pubblicare (per comodità li riassumo incompletamente nella Tab. 1), quanto di valutare, al fine di trarre conclusioni scientificamente valide, "TUTTI" i dati a disposizione, anche quelli nella parte "sott'acqua" dello schema iceberg cui si accennava sopra. Approfondirò questo punto tra poco, ma prima vorrei porre l'attenzione su un tema sollevato di recente³⁷: quello dell'impiego nei *trials* controllati, di ciò che è stato indicato come un "fauxcebo", cioè un placebo che può non essere realmente tale. In una *review*³⁸ operata da un gruppo di solito molto accreditato, come un gruppo *Cochrane*, su un vaccino HPV⁶ e che si riferiva alla efficacia e ai *side effects* del vaccino, questi ultimi erano considerati non significativamente diversi da quelli indotti da un placebo che però si poteva prestare a essere un "fauxcebo". Queste conclusioni sono state a loro volta

contestate³⁹⁻⁴¹ da altri gruppi, anch'essi molto attenti a questi temi, ma sono state utili per aver riportato l'attenzione al vecchio tema del placebo⁴².

Come si influenza tecnicamente un risultato	
<i>Rif. SMITH R: Medical journals are an extension of marketing arms of pharmaceutical firms. PLoS Med 2005; 2: e138.³⁵</i>	<i>Jureidini J, McHenri LB. The illusion of Evidence Based Medicine. Wakefield Press, 2020.²⁵</i>
<i>Si attua un confronto vs qualcosa che è noto come "meno valido"</i>	<i>Si sceglie un gruppo di pazienti particolari e non rappresentativo rispetto alla popolazione generale</i>
<i>Come confronto si sceglie una dose troppo bassa</i>	<i>Si sceglie come riferimento un "falso placebo" che consente di nascondere alcuni effetti collaterali</i>
<i>Come confronto si sceglie una dose troppo alta (apparirà una minore tossicità)</i>	<i>Aggiungere ex post degli "end points" non previsti inizialmente</i>
<i>Si introducono molti "end points" di riferimento e si pubblicano i risultati degli end "points" più favorevoli</i>	<i>"Gonfiare" nelle pubblicazioni gli "end points" più favorevoli</i>
<i>Si presentano i risultati nel modo più appariscente (rischio relativo vs rischio assoluto)</i>	<i>Nascondere dei pazienti valutati non in cecità e includerli nei risultati pubblicati</i>
	<i>Escludere i soggetti "placebo responders" nella fase di "wash out"</i>
	<i>Ritardare la pubblicazione di un trial negativo almeno fino alla comparsa dei dati di un trial positivo</i>
	<i>Pubblicare solo i risultati dei trials positivi ignorando quelli negativi</i>
	<i>Evidenziare i risultati positivi nell'abstract</i>
	<i>Non mostrare un'eventuale insignificanza clinica vs una significatività statistica</i>
<i>Vedi anche: Ceccarelli G. Il medico e l'industria del farmaco: matrimonio felice o divorzio?". Atti Accademia Lancisiana 2016; LX: 2.³⁶</i>	

Tab. 1. Esempi di "bias" tecnici in cui si può incorrere.

Tornando ora al problema dei *bias* nelle pubblicazioni è abbastanza evidente, anche dal caso appena citato, che essi dovrebbero e potrebbero essere evitati con un controllo preventivo molto approfondito, controllo che va (andrebbe) esercitato da quelle che potremmo indicare come "le istituzioni", cioè i soggetti terzi che per la loro natura dovrebbero assicurare il maggior grado di correttezza e di corrispondenza tra i dati emersi dalle ricerche e ciò che appare nelle pubblicazioni. Come scriveva tanti anni fa il filosofo della scienza Karl Popper⁴³ "le istituzioni sono come fortezze: devono essere ben costruite e adeguatamente difese".

Tra "le istituzioni" vanno ovviamente considerati per primi coloro che appaiono come gli autori della pubblicazione, ma qui si deve far fronte al problema dei cosiddetti "ghost-writers". Uno dei primissimi casi in cui si fu di fronte, allora senza saperlo, ad un caso di "ghost-writer" fu quello che rischiò -siamo nel 1961- di estendere agli USA il disastro della talidomide. In quell'anno infatti apparve su una rivista di specialità USA un articolo⁴⁴ a firma di un dottor R. Nulsen in cui si leggeva che "talidomide è un farmaco sleep inducer sicuro per le donne in gravidanza...". L'articolo, in realtà, come si scoprì in seguito⁴⁵, era stato scritto da un tal Richard Pogge che al tempo era il direttore medico della ditta produttrice negli USA della talidomide, ditta che stava cercando di ottenerne colà l'autorizzazione alla commercializzazione, autorizzazione già ottenuta in molti Paesi europei. Questa autorizzazione non fu mai concessa negli USA per la perspicacia e l'ostinazione di uno dei pochissimi medici -la dottoressa Frances Oldham Kelsey- di cui disponeva allora l'FDA^h per la valutazione di quanto veniva asserito dalle Industrie sui propri farmaci. La Kelsey si oppose strenuamente alle pressioni che su di lei vennero esercitate e basandosi sull'evidenza che le prove sulla sicurezza del

farmaco erano carenti, impedì che la talidomide facesse negli USA i terribili danni che provocò come si sa in molti altri Paesiⁱ. Ma quanto, come una sorta di pioniere, aveva fatto il dottor Nulsen, cioè apporre la sua firma a un lavoro scritto da altri, senza assicurarsi che ciò che veniva pubblicato a suo nome fosse assolutamente o almeno scientificamente corretto, divenne poi una pratica molto diffusa. Nel 2001, cioè 40 anni dopo l'episodio di Nulsen, operavano negli USA ben 182 gruppi che si occupavano⁴⁶ di "medical communications", una dizione che in generale si riferisce⁴⁸ alla "pianificazione, creazione e/o comunque supervisione ("management") di "advisory boards", "abstracts and posters", lavori clinici ("clinical papers"), "speakers' bureau programs", simposi satellite, programmi internazionali, websites, e a una vasta gamma di materiali stampati e elettronici". In un altro articolo⁴⁹ ormai non più recentissimo si faceva presente che "l'Industria farmaceutica si trova spesso coinvolta in pratiche dubbie e poco etiche, comprendenti 'ghost and guest authorship' ('paternità surrogate', lavori «affittati») e pressioni sugli Autori per eliminare i dati negativi". Questa constatazione si trova ad essere autorevolmente condivisa da due medici che, per il loro lavoro, si sono trovati a essere coinvolti nel lavoro editoriale di due tra le più importanti riviste mediche al mondo: il BMJ e il NEJM. Il primo che per molti anni è stato *Editor-in-chief* del BMJ ha scritto⁵⁰ che "le riviste mediche sono divenute una estensione del marketing delle industrie farmaceutiche"; la seconda, che ho già citato in precedenza, ha ribadito⁵¹ che "semplicemente, non è più possibile fidarsi molto dei lavori che sono pubblicati o delle opinioni dei cosiddetti «opinion leaders» tra i medici. Non sono certo lieta di essere arrivata a pensare così, ma ci sono arrivata dopo essere stata per vent'anni un Editor del NEJM". Il che, va detto, non significa che tutti, o gran parte, dei lavori pubblicati anche nelle riviste scientifiche più prestigiose siano inaffidabili, come pure è stato autorevolmente affermato⁵²; significa però che saper distinguere tra il buono e il cattivo è molto difficile²⁶.

Oltre agli autori, un altro elemento di possibile controllo sulle pubblicazioni è indirettamente costituito dalle Agenzie governative che si occupano della regolazione e del controllo delle ricerche (FDA, EMA^k e simili); tali Agenzie infatti monitorano il regolare svolgimento dei *trials* e fanno le loro osservazioni, potendo quindi rilevarvi dei punti critici; tuttavia è difficile che questi rilievi, operati durante l'esecuzione dei *trials*, trovino risonanza nelle pubblicazioni successive. Uno studio al riguardo⁵³ condotto nel 2015 ha evidenziato che i vari possibili rilievi messi in evidenza dalle ispezioni FDA possono, con frequenza variabile, non trovare espressione nelle successive pubblicazioni anche su riviste *peer reviewed*. La Tab. 2 riporta alcuni dei possibili "accorgimenti" che possono essere adottati a livello di pubblicazione degli studi per massimizzarne o minimizzarne l'impatto dei risultati senza che questo necessariamente comporti una frode, ma come si vedrà tra breve, potendo in realtà -per esempio evitando di pubblicare alcuni dati disponibili- modificare anche in maniera rilevante ciò che la ricerca comunica.

ALCUNI DEI POSSIBILI BIAS CONNESSI ALLA PUBBLICAZIONE DEI DATI DISPONIBILI	
Connessi alla pubblicazione	Alcuni o tutti i dati disponibili dalla ricerca sono o NON sono pubblicati, in relazione alla natura dei dati
Connessi al tempo	Alcuni dati vengono pubblicati immediatamente, altri con ritardo, in relazione alla natura dei dati
Connessi al numero di pubblicazioni	Dai dati ottenuti si arriva una o a parecchie pubblicazioni, in relazione alla natura dei dati.
Connessi al tipo di rivista	I dati più favorevoli si pubblicano su riviste ad alta diffusione, notorietà e impatto; gli altri su riviste minori.
Connessi alla lingua	Si sceglie una certa lingua di pubblicazione, in base ai dati che si vogliono diffondere o meno
Connessi allo sviluppo dello studio	Si pubblicano alcuni dati successivi allo studio, ma si omette la pubblicazione di altri

Tab. 2. Esempi di "bias" connessi alla pubblicazione dei dati.

È chiaro che questa situazione, nota da molti anni, ha creato delle reazioni da parte di parecchi gruppi accademici. Alcune di tali reazioni hanno avuto una base idealistica: ad esempio Donald W. Light, professore di *Comparative Health Policy* alla *Rowan University* negli Usa e Antonio Maturo, professore associato di Sociologia della Salute nell'Università di Bologna hanno pubblicato⁵⁴ nel 2015 un libro dal titolo "*Good Pharma*" apparso negli USA ovviamente in inglese, in cui, preso atto che spesso oggi la ricerca medica segue quello che definiscono "il modello farmaceutico" (nel quale si cerca di massimizzare il numero dei nuovi prodotti brevettabili e dei profitti derivabili; di eliminare i prodotti non brevettabili; di concentrare la ricerca su modeste variazioni di quanto esistente; in cui i processi vengono ordinati alla segretezza per evitare vantaggi ad altri; si sviluppano farmaci destinati a patologie che garantiscono un notevole ritorno economico; si programmano studi su gruppi selezionati di soggetti al fine di massimizzare i vantaggi e minimizzare gli svantaggi; gli studi sono fondamentalmente *marketing oriented* e "*vi si misura ogni cosa per trovare qualcosa*"; e infine i medici e i pazienti coinvolti vengono remunerati e si tende ad arruolare il maggior numero di «casi», senza far troppo caso ai rischi) auspicano l'avvento su larga scala di ricerche che si ispirino a quello che indicano come "il modello farmacologico" secondo il quale l'obiettivo è arrivare a benefici clinici soddisfacenti senza considerare la convenienza economica; si valutano i composti potenzialmente utili, veramente nuovi, indipendentemente dalla loro brevettabilità; i processi sono trasparenti e condivisi; ogni risultato è reso pubblico; ci si indirizza a patologie gravi o per le quali non esistono trattamenti adeguati; gli studi sono condotti su popolazioni di pazienti che assumeranno il farmaco nella loro situazione reale di vita; gli studi tengono conto di ciò che è noto, valutando *end points* solidi e validati; i pazienti arruolati non percepiscono compenso e i medici coinvolti possono al massimo ottenere un parco rimborso. Come esempi di quest'ultimo tipo di ricerca medica gli autori indicano, tra l'altro, quella condotta nel corso degli anni dall'Istituto Mario Negri in Italia che, come si sa e come abbiamo già in parte ricordato, ha prodotto lavori fondamentali come quelli noti con gli acronimi ISIS-2²⁹, GISSI⁵⁵ e GISSI-2⁵⁶. Se un appunto si può fare a questa impostazione, in linea di principio molto corretta, è quello che le pubblicazioni che si ispirano al "modello farmacologico" sono senz'altro molto meno numerose di quelle improntate al "modello farmaceutico" e che l'auspicio di una inversione di tendenza nel futuro rischia purtroppo di rimanere tale.

Un altro tipo di reazione dell'accademia, o almeno di alcuni suoi gruppi, è quello che ha condotto a svolgere un'azione molto pervasiva per far sì che tutti i dati che l'Industria presenta alle agenzie di regolazione siano pubblici e messi a disposizione per eventuali controlli. Questa "pressione" ha per esempio indotto nel 2010 dopo molti anni l'EMA a emanare una "*policy*"⁵⁷ per cui, sia pure a certe condizioni, tutti i dati sono disponibili e una procedura liberalizzante abbastanza analoga è, sempre a certe condizioni un po' più restrittive, valida anche per l'FDA^m.

Possiamo ora tornare, dopo questa lunga parentesi, agli studi RIAT³⁴ cioè a quelle indagini che si occupano di valutare di nuovo (e spesso non rivalutare in senso positivo) pubblicazioni che hanno avuto al loro apparire un notevole impatto clinico e epidemiologico, ma che hanno suscitato, anche con conseguenze legali, alcuni pesanti dubbi.

Il caso più noto e famoso è quello che ha interessato il lavoro che M.B. Keller e un folto gruppo di collaboratori del Dipartimento di Psichiatria e Comportamento Umano della *Brown University di Providence* pubblicarono nel 2001⁵⁸ e il lavoro di Wagner et al.⁵⁹, pubblicato nel 2004, ma il metodo è stato applicato a parecchi trials⁶⁰ con lo scopo di valutare la reale indipendenza degli autori (sia di coloro che hanno firmato il lavoro base sia di quelli che hanno ri-analizzato le pubblicazioni) e di vedere se la nuova analisi ha portato a conclusioni diverse da quelle originali. I due studi^{58, 59} si riferiscono al trattamento controllato in doppia cecità con psicofarmaci (paroxetina / imipramina o citalopram / placebo) della depressione unipolare degli adolescenti. Lo studio di Keller et al. conclude che "*Paroxetine is generally well tolerated and effective for major depression in adolescents*"; quello di Wagner afferma che "*treatment with citalopram reduced depressive symptoms to a significantly greater extent than placebo treatment and was well tolerated*". A seguito di alcuni eventi contrari, tra cui alcuni casi di suicidio, prodottisi nella fase post-marketing (entrambi i trials furono molto fortemente sostenuti e diffusi dalle Industrie che li avevano sponsorizzati) da un lato venne promossa una serie di azioni legali e dall'altro venne avviata una revisione dei due studi. La lunga e molto

complessa vicenda è riassunta nel testo di Jureidini J e McHenri LB²⁷ e, per quanto riguarda il lavoro di Keller et al. (noto anche come “studio 329”) nella pubblicazione di Le Noury J, Nardo JM, Healy D et al. del 2015⁶¹ che riporta queste conclusioni: “*Neither paroxetine nor high dose imipramine showed efficacy for major depression in adolescents, and there was an increase in harms with both drugs. Access to primary data from trials has important implications for both clinical practice and research, including that published conclusions about efficacy and safety should not be read as authoritative. The reanalysis of Study 329 illustrates the necessity of making primary trial data and protocols available to increase the rigour of the evidence base*”ⁿ.

Da un punto di vista generale, va notato che i procedimenti legali che vennero intentati intorno alle conclusioni dei lavori e alle conseguenze che ne derivarono, si concluse nel primo caso (Keller et al.) con la ditta produttrice della paroxetina che accettò di pagare una provvisoria di 3 miliardi di dollari, mentre la ditta coinvolta nel lavoro della Wagner se la cavò con una multa di soli 180 milioni di dollari. I due lavori non vennero mai “retracted” e le Università di appartenenza degli autori (Keller ammise di non aver scritto il testo e che si era limitato ad approvare un testo che gli era pervenuto da una *ghost-writer*) non emisero nessun provvedimento nei loro confronti. Casi analoghi sono, tra gli altri, quelli che videro coinvolti un lavoro di Lisse et al.⁶² sul *rofecoxib* (in conseguenza del quale la ditta produttrice si accollò un danno pari a 4,85 miliardi di dollari); quello di Home et al.⁶³ sul rosigitazione che in seguito ad una più corretta ri-valutazione^{64, 65} ne portò al ritiro dal mercato; e si potrebbe continuare.

Va detto però che anche gli studi RIAT, riesaminati complessivamente⁶⁰ hanno mostrato solo in una loro parte, e non molto estesa, di essere stati condotti da ricercatori assolutamente indipendenti^o, evidenziando comunque parecchie divergenze significative nella interpretazione dei risultati ottenuti.

Un’ulteriore reazione accademica e di gruppi medici alla situazione generale dei trials clinici “*Industry sponsored*” e utilizzati dal *marketing* farmaceutico è quella che si è avuta in Francia in relazione ai rapporti dell’Industria con la *Haute Autorité de Santé*, l’agenzia che in quel Paese regola le regole per l’immissione e il mantenimento dei farmaci sul mercato ed è tra le più accreditate fonti per l’emanazione delle linee guida per il loro corretto impiego. Un ampio studio di Dalgalarondo e Hauray⁶⁶ ha di recente riassunto le vicende (sono più d’una) che hanno coinvolto da un lato aziende produttrici di farmaci ampiamente prescritti per la malattia di Alzheimer e per il diabete e, dall’altro, importanti clinici presenti nei comitati incaricati dallo Stato della stesura proprio delle linee guida; in questi casi sono intervenuti per opporsi alle pratiche ritenute scorrette, anche gruppi -tipo Farmindep⁶⁶⁻, appositamente formati, di medici operanti nella pratica.

Per non prolungarmi eccessivamente, tralascierò altri problemi che gravano sulla EBM (il cosiddetto “*p-hacking*” che si riferisce allo spesso diverso significato⁵² che da un lato gli statistici e dall’altro i medici attribuiscono al fatidico valore di “*p<0.05*” che fa bella mostra di sé nelle pubblicazioni⁹ e alla ricerca spesso affannosa che si fa a volte per raggiungerlo almeno su qualcuno degli *end points* magari non specificati in partenza; la assoluta scarsità di ricerche controllate e randomizzate “*a n=1*” dove un unico soggetto funge da controllo per sé stesso^{67, 68}; o le critiche, alle quali almeno in parte ho già accennato, sui criteri che sono alla base delle rassegne sistematiche e delle meta-analisi: per esempio il fatto che in esse di solito non si includono i dati che stanno “sotto la linea dell’acqua” nell’esempio dell’iceberg più volte richiamato^{69, 70}).

Arrivando o almeno avvicinandomi alla conclusione del nostro tema, ricordo ancora che nella idea iniziale di Sackett⁷¹ la EBM è un modo di integrare fra loro le prove scientifiche di efficacia, il giudizio clinico e come il malato intende la propria malattia. Nella sua evoluzione nei successivi 30-35 anni, tuttavia, la EBM⁷² è venuta sempre più sottolineando e applicando gli aspetti connessi alla protocollizzazione, quelli relativi all’applicazione delle cosiddette linee guida e di conseguenza all’importanza degli algoritmi connessi alla Medicina. Poco spazio, e sempre minore, viene lasciato al giudizio-esperienza clinica e a quelli che sono i “valori” dei malati. La Medicina sta diventando sempre di più un “*management of templates*” (una applicazione, un modo di applicare dei modelli). E con questo sta eliminando a poco a poco la clinica, il modello clinico. Inoltre, l’adozione non criticamente razionalizzata e individualizzata delle *Clinical Guidelines* (che oltre tutto cambiano molto rapidamente e sono a volte numerose) sta facendo tornare a una sorta di “autoritarismo” in Medicina⁷³ (ricordate ancora la frase messa in *exergo*? “La Medicina non dovrebbe essere una questione di autorità...”¹).

La fusione del “modello clinico”, del modello “basato sulle prove” e magari anche con quella che è da qualche anno indicata come “medicina narrativa”⁷⁴ o con la “*Slow medicine*”⁷⁵ non è facile, anche perché si sono venute cristallizzando, sempre seguendo il modello statunitense, due posizioni⁷⁶: secondo la prima le “cure” (non solo quelle farmacologiche) devono avere un documentato valore e tutto ciò che non può provare con chiarezza quasi cartesiana di indurre nei pazienti dei vantaggi dal punto di vista della mortalità e della qualità della vita, deve essere abbandonato. I dati sui quali si basano alcune pratiche in uso, se non costituiti da *trials* controllati e randomizzati condotti secondo rigide modalità e attenti controlli, “vanno semplicemente non considerati”; il che porta in parecchi casi a non utilizzare modalità di cura che inducono benefici magari modesti, non “significativi” dal punto di vista “scientifico” ma con qualche probabilità utili dal punto di vista clinico, magari in un piccolo gruppo di soggetti particolari da qualche punto di vista; secondo l’altra posizione ciò che si fa “da molto tempo” mantiene un valore pratico anche se non “scientificamente validato”; i sostenitori di tale punto di vista si oppongono quasi sempre alle prove che svalutano le antiche pratiche affermando per lo più che si tratta di pubblicazioni a loro volta criticabili da vari punti di vista. In questa situazione sempre più spesso, sempre sotto l’influenza del mondo anglosassone e dei suoi modi di pensare, il problema del “che fare?” viene sempre più di sovente spostato sul paziente, cui, si afferma, “spetta la decisione finale”; senza considerare che, a parte pochi casi, il povero paziente non ha proprio la possibilità di quel che Luigi Einaudi chiamava la necessità di “conoscere per deliberare”⁷⁷ e senza considerare tutti i problemi di organizzazione, di costo e anche etici, connessi ai *trials* controllati e randomizzati. La assolutezza di qualche sostenitore a spada tratta della EBM è tale da aver suscitato la ironia molto *british* di due autori che, avendo rilevato l’assenza di studi controllati *versus* placebo che dimostrino in maniera incontrovertibile l’efficacia del paracadute nelle cadute da un aeroplano in volo, ne hanno sollecitato l’esecuzione, ovviamente ad opera degli stessi sostenitori⁷⁸. Resta il fatto che, mentre come si sa, i risultati ottenuti in un trial controllato sono correttamente applicabili solo a popolazioni di cui il campione esaminato sia rappresentativo, non è affatto facile disporre⁷⁹ di tali studi per popolazioni come quelle in età pediatrica⁸⁰ o senile, anche se grandi successi sono stati ottenuti proprio in queste due popolazioni di soggetti^{81, 82}. Inoltre, i soggetti inclusi in un trial controllato raramente sono rappresentativi dei malati, spesso con polipatologie, che si incontrano nella pratica comune o, come oggi si dice, nel mondo reale (“*real world*”) e quindi si può dubitare che i risultati che se ne ricavano costituiscano una “*real world evidence*”⁸³.

Termino accennando ad alcuni punti che mi appaiono di particolare interesse sia per il passato che per il futuro.

Innanzitutto, negli ultimi anni, sotto la spinta di eventi eccezionali ed anomali (la pandemia da CoVid19; l’HIV/AIDS, la lotta ai tumori tra gli altri) le Agenzie regolatorie sono state soggette a numerose pressioni per accorciare i tempi per l’approvazione dei farmaci^{84, 85}; queste pressioni hanno a volte ottenuto dei risultati. Ne cito due (evitando di ricordare, per la condizione veramente specialissima a livello globale in cui ci era venuti a trovare, le approvazioni dei vaccini anti CoVid19): un farmaco per la terapia del tumore del polmone non a piccole cellule, l’*osimertinib*, è stato approvato in meno di mille giorni; un altro farmaco, l’*elxacaftor*, per la terapia, in associazione, della fibrosi cistica lo è stato dopo poco più di mille giorni, tempi relativamente molto brevi. Va notato che l’*osimertinib* appartiene a una classe di antitumorali cui appartengono altre sostanze note e approvate da alcuni anni; per fare un confronto, il rapporto di costo tra il *gefitinib*, il progenitore del gruppo, ormai divenuto un farmaco generico per la scadenza del brevetto, e l’*osimertinib* è di circa 60 volte maggiore⁸⁶, il che pone il problema se i nuovi farmaci (nel settore degli antitumorali si è ormai pervenuti a ripetere in definitiva il fenomeno dei derivati *mee-too* ben noto in altri settori, con nuovi derivati che arrivano in considerevole numero a disposizione degli oncologi tanto che il 40% di tutti i nuovi farmaci approvati da EMA nel 2018 e 2019 erano farmaci antitumorali⁸⁷) offrano, rispetto ai precedenti, vantaggi clinici tali da giustificare la diffusione e il costo. Alcune molto autorevoli voci critiche si sono già levate al riguardo da parecchi anni⁸⁸⁻⁹² e di recente sono state confermate^{93, 94}.

La seconda osservazione, con la quale termina questa lunga esposizione, è quella che porta a considerare come nel XXI secolo, rispetto al secolo precedente che portò al trionfo della farmacologia sia di base che applicata, si osserva un cambio di paradigma, citando il filosofo della scienza Thomas Kuhn⁹⁵: nel XX secolo si

sono ottenuti farmaci (dalle statine agli ace-inibitori agli inibitori della pompa protonica, tanto per citarne alcuni) per i quali il bersaglio per il farmaco e l'interazione farmaco-bersaglio sono fondamentalmente gli stessi per, in pratica, tutti i pazienti. Un CRT ben condotto, fornisce di conseguenza indicazioni abbastanza correttamente estensibili alle diverse subpopolazioni considerabili in studi osservazionali. Ora la situazione sta cambiando e un esempio ce ne è offerto proprio dall'*elixacaftor*, il farmaco cui si è sopra fatto cenno per la fibrosi cistica (Fc). Gli enormi progressi compiuti negli ultimi 30-40 anni nella patogenesi di questa malattia hanno portato a vedere che in un singolo malato di Fc può essere in gioco una diversa mutazione (o un *cluster* di mutazioni) del gene che regola il CFTR e le mutazioni note sono moltissime. Di conseguenza la estrapolazione di quanto si osserva in un dato gruppo di malati affetti da Fc ad altri gruppi appare poco o nulla corretta, con tutte le conseguenze che ne derivano a livello di pazienti da includere in un CRT.

In conclusione, tutte le critiche e i dubbi che gravano sui *trials* alla base della EBM e sulla stessa EBM sono ormai noti fondamentalmente da anni e almeno dall'inizio del XXI secolo. L'uscita nel 2020 di un libro che nel titolo parla della EBM come di una illusione²⁶, ribadito due anni dopo da un articolo analogo²⁷, fa pensare che i rimedi finora proposti per una situazione che - partita per assicurare la "scientificità" o almeno una maggiore "scientificità" della Medicina- ha nel corso del relativamente poco tempo trascorso, mostrato molte criticità- non abbiano raggiunto lo scopo. Dobbiamo allora intonare un *De profundis* per la EBM?

Forse no. Bisogna però (Tab. 3) che si formi^{79, 87}, con l'aiuto delle nuove tecnologie (maggiore e migliore utilizzo di "big data"; nuovi e creativi protocolli di indagine; nuovi, precisi, validati, utili e più individualizzati "end points"; maggiore fusione tra dati ottenuti da CRT e "real world practice"; utilizzo di "end points" digitali fruibili anche fuori degli ambienti ospedalieri, nella vita normale; legislazione speciale per gruppi particolari, specie pediatrici; impiego umano della Intelligenza Artificiale; e così via) e integrando i principi della EBM classica con quelli di Medicine più attente alla persona del malato (che deve allontanarsi sempre più dall'essere o divenire un "cliente" di "aziende" ospedaliere) come la "Medicina narrativa" e la "slow medicine", quella che potremmo definire la Medicina integrata del futuro.

L'autore deve confessare che, naturalmente anche per la sua avanzatissima età, vede tale Medicina come una resurrezione in una sorta di sogno; ma forse possiamo dire con Shakespeare: "Gli amanti ed i pazzi hanno un cervello così fervido, una fantasia talmente fertile, da concepire più di quanto la fredda ragione possa comprendere". O, al contrario la EBM è stata "un polline che non fiorisce mai ma profuma l'aria"⁸?



Tab. 3. The next generation EBM.

- a. La celebre circumnavigazione del globo che vide Ferdinando Magellano (1520) protagonista si era conclusa con più dell'80% dell'equipaggio morto a causa dello scorbuto.
- b. Un anziano collega, poi divenuto un ottimo medico, mi ricordava di recente la sua antica difficoltà di fronte all'esame di fisica che incombeva sugli studenti del primo anno (da sostenere al tempo, in Sapienza, con il temutissimo prof. Ageno, che sarebbe divenuto un grande biofisico ma che allora "si divertiva" a bocciare anche dieci volte di seguito gli sprovvedutissimi futuri Esculapio); il collega attribuiva gran parte della difficoltà al fatto che, malgrado i raggi X di Roentgen e l'auscultazione di Laënnec, "allora non si capiva molto" che cosa la fisica avesse in comune con la medicina (l'avvenire lo avrebbe poi mostrato molto bene).
- c. Il "Patulin" era un prodotto metabolico ottenuta da una muffa a sua volta prodotta da *penicillium patulum*.
- d. Tra queste, alcune molto note sono "Medical Letter", le "Cochrane reviews", la rivista "Prescrire" etc.
- e. Il dottor Spock, un libro del quale: "Baby and child care", tradotto in molte lingue, ebbe uno straordinario successo.
- f. "Sham surgery" è analogo di "placebo surgery" intendendosi con tale termine un intervento chirurgico in cui si omette il punto che si ritiene terapeuticamente necessario.
- g. Vaccino contro il papilloma virus.
- h. h. FDA= Food and Drug Administration USA.
- i. La dottoressa Kelsey fu poi premiata dal Presidente J.F. Kennedy per tale suo comportamento con un'onorificenza al valor civile e morì nel 2015 a 101 anni⁴⁷. Ci furono parecchi casi di focomelia da talidomide anche negli Usa perché la ditta aveva comunque distribuito parecchie confezioni del farmaco "a scopo di ricerca".
- j. John P. A. Ioannidis, l'autore del lavoro citato in bibliografia al numero 52 (dal titolo certamente scioccante: "Why most published reseach findings are false") è un medico ed epidemiologo greco- statunitense, professore presso la Stanford University, che si è occupato di numerosi campi, quali l'evidence based medicine, l'epidemiologia, la ricerca clinica, la statistica e la genomica. Risulta uno degli scienziati più citati ed influenti, con oltre 400.000 citazioni e un indice H ("High cited researchers") pari a 224. Dieci anni dopo il titolo di Ioannidis, Richard Horton, Editor del Lancet, così si espresse (Lancet 11 aprile 2015): "A lot of what is published is incorrect... something has gone fundamentally wrong with one of our greatest human creations.... much of the scientific literature, perhaps half, may simply be untrue.."
- k. EMA= European Medicine Agency
- l. Per ciò che si intende come "dati disponibili" bisogna riferirsi all'immagine dell'iceberg cui si è fatto prima riferimento.
- m. ClinicalTrials.gov viene fondato nel 1999 con lo scopo di fornire al pubblico tutte le informazioni aggiornate sui clinical trials", "espandendo" l'accesso dei pazienti, o di loro rappresentanti, agli studi su terapie promettenti.
- n. "Né la paroxetina né alte dosi di imipramina sono apparse efficaci nella depressione maggiore degli adolescenti. Si evidenzia un aumento degli incidenti pericoloso con tutti e due i farmaci. La possibilità di disporre di tutti i dati connessi al trial ha implicazioni importanti sia dal punto di vista della pratica clinica sia da quello della ricerca pura, compreso il fatto che le conclusioni cui si arriva nelle pubblicazioni non dovrebbero essere lette come affidabili. La ri-valutazione dello studio 329 mostra la necessità di avere a disposizione i dati primari e i protocolli dei trials per aumentare l'esattezza delle prove disponibili".
- o. Ovviamente andrebbe precisato cosa si intende per "ricercatore indipendente".
- p. Tony Weidberg, professore di fisica delle particelle a Oxford, in un incontro del 2015 (Lancet, 11 aprile) fece presente che l'assicella del $p < 0.05$ posta in medicina è veramente molto bassa, e fece notare che nel suo campo di ricerca la barra è posta a un valore di "p" pari a 3×10^{-7} , cioè 1 su 3-5 milioni (se il risultato non è "vero" questa è la probabilità che il dato sia così estremo come quello osservato).
- q. Sulla distinzione, certo non banale, tra "cliente", "malato", "paziente" e "persona assistita" si veda: U. Curi: "Le parole della cura, Medicina e filosofia". Raffaello Cortina ed., 2017, specie alle pagine 70-73. Anche: Ceccarelli G.: "Paziente, malato, cliente, assistito..", Decidere in Medicina, 2023, XXIII (6), 3-5.
- r. W. Shakespeare: Sogno di una notte di mezza estate (1596), atto V, scena I: "Lovers and mad people have such lively and rich minds that they perceive more than cold intellect could understand"
s. Luigi Pintor: "La signora Kirchgessner", Bollati Boringhieri, 1998.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldacre B. Prefazione. In: Evans I, Thornton H, Chalmers I, Glasziou P. Testing treatments: better research for better healthcare. London: Pinter & Martin, 2011.
2. Ceccarelli G. Rimedi farmacologici, cosmetici e farmacologia clinica nella Bibbia. Min Med 1994; 85: 349-54.

3. Weingarten S. Food in Daniel 1:5-16: the first report of a controlled experiment? JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation. 2018.<https://www.jameslindlibrary.org/articles/food-daniel-15-16-first-report-controlled-experiment/>.
4. Lind J. A treatise of the scurvy in three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure of that disease, together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. London: Millar, 1753.
5. Snow J. On the mode of communication of cholera. 1855. *Salud Publica Mex* 1991; 33: 194-201.
6. Editorial. Mathematics and Medicine. *Lancet* 1937; 1: 31.
7. Van der Wijden CL, Overbeke JA. Audits of reports of randomised clinical trials published in one journal over 45 years. *BMJ* 1995, 311, 918.
8. D'Arcy Hart P. Early controlled clinical trials. *BMJ* 1996; 312: 378.
9. Medical Research Council. Clinical trial of Patulin in the common cold. *Lancet* 1944; 244: 373-5.
10. Levine SA, Lown B. "Armchair" treatment of acute coronary thrombosis. *JAMA* 1952; 148: 1365-9.
11. Sackett DL. Why did I become a clinician trialist? *J Royal Soc Med* 2015; 108: 325-30.
12. Chalmers TC, Reynolds WE, Eckardt RD, et al. Treatment of acute infectious hepatitis in the Armed Forces: advantage of ad lib. bed rest and early reconditioning. *JAMA* 1955; 159: 1431-4.
13. Chalmers TC, Eckardt RD, Reynolds WE, et al. Treatment of acute infectious hepatitis. Controlled study on the effects of diet, rest and physical reconditioning on the acute course of the disease and on the incidence of relapses and residual abnormalities. *J Clin Invest* 1955; 34: 1163-235.
14. Guyatt G, Cairns J, Churchill D, et al. Evidence-Based Medicine; a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-5.
15. Vandembroucke JP. Observational research and evidence-based medicine: what should we teach young physicians? *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 467-72.
16. Berlin JA, Golub RM. Meta-analysis as evidence: building a better pyramid. *JAMA* 2014; 312: 603-5.
17. Dechartres A, Altman DG, Trinquart L, et al. Association between analytic strategy and estimates of treatment outcomes in meta-analyses. *JAMA* 2014; 312: 623-30.
18. MDV EBM insight. What is EBM? Explaining the definition and how to build a database. 2022. <https://en.mdv.co.jp/ebm/column/article/09.html>.
19. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Europ Heart J* 2020; 41: 111-88.
20. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). Infant sleep position and SIDS. Questions and answers for health care providers. 2007. https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/publications/pubs/documents/SIDS_QA-508-rev.pdf.
21. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47-53.
22. Manson JA, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353-68.
23. Prasad VK, Cifu AS. Ending medical reversal; improving outcomes, saving lives. *J Hopkins Univ Press* 2015.
24. Nardi A, Ventura L. A Favore o Contro Vertebroplastica e Cifoplastica: A Favore. *Reumatismo* 2017; 69 (S1): 44-9.
25. Mazzantini M, Di Munno O. A Favore o Contro Vertebroplastica e Cifoplastica: Contro. *Reumatismo* 2017; 69 (S1): 50-3.
26. Jureidini J, McHenri LB. The illusion of Evidence Based Medicine. Wakefield Press, 2020.
27. Jureidini J, McHenri LB. The illusion of Evidence Based Medicine. *BMJ* 2022; 376: o702.
28. Freiman JA, Chalmers TC, Smith H Jr, et al. Concern for the probability of missing an important therapeutic improvement because of small sample sizes deserves more attention in the planning of clinical trials. *N Engl J Med* 1978; 299: 690-4.
29. ISIS-2 COLLABORATIVE GROUP Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS 2. *Lancet* 1988; 332: 349-60.
30. Goldacre B. Bad Pharma: How drug companies mislead doctors and harm patients. London: Fourth Estate, 2012.

31. Mikulic M. Pharmaceutical market: worldwide revenue 2001-2022. <https://www.statista.com/statistics/263102/pharmaceutical-market-worldwide-revenuesince2001/>.
32. Drexel University. Office of research & innovation. BAYH-DOLE ACT. <https://drexel.edu/research/innovation/technology-commercialization/bayh-dole-act/>
33. Angell M. The truth about the drug companies. How they deceive us and what to do about it. New York: Random House Group, 2004.
34. Doshi P, Dickersin K, Healy D, Vedula SS, Jefferson T. Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings. *BMJ* 2013; 346: f2865. <https://www.drugsafetymatterspod.org/618871/5676835>.
35. Smith R. Medical journals are an extension of marketing arms of pharmaceutical firms. *PLoS Medicine* 2005; 2: e138.
36. Ceccarelli G. Il medico e l'industria del farmaco: matrimonio felice o divorzio? *Atti Accademia Lancisiana LX (2)*, 2016.
37. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert Rev Vaccines* 2018; 17: 1085-91.
38. Jorgensen L, Gotzsche P, Jefferson T, et al. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evidence Based Medicine* 2018; 23: 165-8.
39. Holland M, Rosenberg KM, Iorio E. The HPV vaccine on trial. Seeking Justice For A Generation Betrayed. New York: Skyhorse Publ., 2018.
40. Castelli Gattinara G. Sicurezza dell'alluminio. <https://www.ospedalebambinogesu.it/alluminio-nei-vaccini-111427/>.
41. Heneghan C, Onakpoya I. Editors' response to concerns over the publication of the Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evid Based Med* 2019; 24: 1-4.
42. Shapiro AK. The powerful placebo: from ancient priest to modern physician. Baltimore; London: Johns Hopkins University Press, 1997.
43. Popper K. The poverty of historicism. Boston: Beacon Press, 1957.
44. Nulsen RG. Trial of thalidomide in insomnia associated with the third trimester. *Am J Obst Gynaecol* 1961; 81: 1245-8.
45. Claus P. The disturbing history behind the thalidomide scandal. Grunge; 2022. <https://www.grunge.com/949658/the-disturbing-history-behind-the-thalidomide-scandal/>.
46. Golden GA, Parochka JN, Overstreet KM. Medical educations and communications companies: an updated in-dept profile. *J Contin Educ Health Prof* 2002; 22: 55-62.
47. McFadden RD. Frances Oldham Kelsey, who saved U.S. babies from thalidomide, dies at 101. *New York Times*, 7 agosto 2015.
48. Fugh-Berman AJ. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Med* 2010; 7: e1000335.
49. Komesaroff PA. Relationships between health professionals and industry: maintaining a delicate balance. *Aust Prescr* 2007; 30: 150-3.
50. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Medicine* 2005; 2: e138.
51. Angell M. Drug companies & doctors. New York; Review of Books, 15 gen 2009: 8-12.
52. Ioannidis J. Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005; 2: e124.
53. Seife C. Research misconduct identified by the US Food and Drug Administration: out of sight, out of mind, out of the peer-reviewed literature. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 567-77.
54. Light DW, Maturo AR. Good Pharma. New York: Palgrave MacMillan, 2015.
55. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
56. Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12.490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
57. EMA (European Medicines Agency). EMA policy on access to documents. 2010. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/11/WC500099473.pdf.
58. Keller MB, Ryan ND, Strober M, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 762-72.

59. Wagner KD, Robb AS, Findling RL, et al. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1079-83.
60. Ebrahim S, Sohani ZN, Montoya L, et al. Reanalyses of randomized clinical trial data. *JAMA* 2014; 312: 1024-32.
61. Le Noury J, Nardo JM, Healy D, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 2015; 351: h4320.
62. Lisse JR, Perlman M, Johansson G, et al. Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 539-46.
63. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373: 2125-35.
64. Cohen D. Rosiglitazone: what went wrong? *BMJ* 2010; 341: c4848.
65. Newman M. The rules of retraction. *BMJ* 2010; 341: c6985.
66. Dalgalarondo S, Hauray B. Conflits d'interet et traitement anti-Alzheimer: de la construction à la contestation d'une promesse médicale. *Sciences Sociales et Santé* 2020; 38: 77-104.
67. Lillie EO. The n=1 clinical trial: The ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med* 2011; 8: 161-73.
68. Woodcock J, Marks P. Drug regulation in the era of individualized therapies. *NEJM* 2019; 381: 1678-80.
69. Rees R, Ebrahim S. Promises and problems of systematic review. *Heart drug* 2001; 1: 247-58.
70. Ziai H, Zhang B, Chan AW, et al. Search for unpublished data for systematic reviewers. *BMJ Open* 2017; 7: e017737.
71. Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71.
72. Ratnani I, Fatima S, Mohsin Abid M, et al. Evidence based medicine: history, review, criticism, and pitfalls. *Cureus* 2023; 15: e35266.
73. Lefevre M. From authority to evidence based medicine; are clinical practice guidelines moving us forward or backward? *Ann Fam Med* 2017; 15:410-2.
74. Charon R. Narrative Medicine. A Model for empathy, reflection, profession, and trust. *JAMA* 2001; 286: 1897-902.
75. Bonaldi A, Vernero S. Slow Medicine: un nuovo paradigma in medicina. *Recenti Progressi in Medicina* 2015; 106: 85-91.
76. Ceccarelli G. A proposito di "medical reversal": considerazioni a 65 anni dalla laurea. *Decidere in Medicina* 2022; XXII: 3-5.
77. Einaudi L. *Prediche inutili*. Torino: Einaudi, 1956.
78. Smith GCS, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 327: 1459-61.
79. Subbiah V. The next generation of Evidence Based Medicine. *Nat Med* 2023; 29: 49-58.
80. McCune S, Portman RJ. Innovation and opportunities in pediatric therapeutic development. *Ther Innov Regul Sci* 2019; 53: 564-6.
81. Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation in neonatal respiratory failure. 100 cases. *Ann Surg* 1986; 204: 236-45.
82. Burgio GR, Nespoli L, Porta F, et al. Bone marrow transplantation in children: 20 years after its first successful application. *Haematologica* 1988; 73: 437-43.
83. Huntley AL, Johnson R, Purdy S, et al. Measures of multimorbidity and morbidity for use in primary care and community settings: a systematic review and guide. *Ann Fam Med* 2012; 10: 134-41.
84. Bauer SR, Readberg RF. Improving the accelerated pathway to cancer drug approvals. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 278.
85. Stewart J. Avastin FDA approval history. *Drugs.com*, 5 mag 2021. <https://www.drugs.com/history/avastin.html>.
86. Regione Veneto. Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento della Raccomandazione evidence-based n. 33 su nuovi farmaci oncologici. BUR n. 129; 21 agosto 2020. <https://bur.regione.veneto.it/BurvServices/Pubblica/DettaglioDecreto.aspx?id=426009>.
87. Echler HG, Pignatti F, Schwarzer-Daum B, et al. Randomized controlled trials versus real world evidence: neither magic nor myth. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 109: 1212-5.

88. Remuzzi G. Tagliare gli sprechi per migliorare la sanità pubblica. Corriere della sera, 3 agosto 2015. <https://www.scienzainrete.it/articolo/tagliare-gli-sprechi-migliorare-sanit%C3%A0-pubblica/giuseppe-remuzzi/2015-08-07>.
89. Garattini S, Bertelé V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. *BMJ* 2002; 325: 269.
90. Carlson R. NCCN strives to control cost of cancer drugs with new evaluation framework. *Oncology Business News* 2015; 4: 8. <http://www.onclive.com/publications/oncology-business-news/2015/September-2015/>.
91. Rescigno P, Imbevaro S, Jirillo A. The economic crisis and cancer chemotherapy: the role of the oncologist. *Tumori* 2012; 98: 532-3.
92. Apolone G, Tafuri G, Trotta F, et al. A new anticancer drug in the market: good news for investors or for patients? *Europ J Cancer* 2008; 44: 1786-8.
93. Kim C, Prasad V. Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1992-4.
94. Rupp T, Zuckerman D. Quality of life, overall survival and costs of cancer drugs approved based on surrogate endpoints. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 276-7.
95. Kuhn T. *La struttura delle rivoluzioni scientifiche*. Torino: Einaudi, 1979.

Prof. Giovanni Ceccarelli, Pediatra, Libero Docente in Pediatria

Per la corrispondenza: gianni.ceccarelli@alice.it