

DALLA LETTERATURA

Questa rubrica è di solito dedicata al riassunto di recenti articoli riguardanti i temi principalmente discussi nello stesso numero del BIF.

In questo caso si è voluta cogliere l'occasione di un numero del *British Medical Journal* (BMJ 2003; 326), quasi interamente dedicato al problema dell'informazione medico-scientifica, soprattutto in relazione ai farmaci.

Di seguito si riporta, infatti, una selezione degli articoli che la redazione ha ritenuto più interessanti, per alcuni dei quali viene fornita solo una sintesi. Si è inoltre ritenuto utile integrare gli articoli tratti dal BMJ con dei commenti che riportano alcuni punti di vista dell'editoria scientifica italiana.

L'informazione proveniente dalle aziende farmaceutiche e gli opinion leaders.

Il doppio standard informativo - diverso per le riviste biomediche e per i medici - dovrebbe essere superato.

LIBERATI A, MAGRINI N. INFORMATION FROM DRUG COMPANIES AND OPINION LEADERS. BMJ 2003; 326:1156-7.

I farmaci possono offrire enormi vantaggi in termini di salute se le scelte terapeutiche vengono fatte in modo appropriato, e in questo senso la disponibilità di un'informazione valida è una condizione necessaria. L'asimmetria dell'informazione disponibile per operatori e pazienti-cittadini è una barriera fondamentale per scelte razionali e informate. L'informazione di buona qualità è tuttavia un prodotto a disponibilità limitata anche per i professionisti sanitari, e l'uso di un diverso standard qualitativo nella sua diffusione rappresenta una delle cause principali di fallimento della catena terapeutica, intesa come: sviluppo/registrazione ed eventuali provvedimenti regolatori/commercializzazione/distribuzione/prescrizione/dispensazione/uso del farmaco¹.

Gli investimenti dei sistemi sanitari nella produzione di informazione indipendente sono modesti e di

conseguenza le aziende farmaceutiche – che finanziano gran parte della ricerca – diventano gli attori principali nella divulgazione dell'informazione ai professionisti sanitari e al pubblico. Le aziende farmaceutiche e i ricercatori che agiscono come *opinion leaders* si comportano in modo corretto e coerente, oppure adottano un doppio standard quando scrivono su riviste scientifiche autorevoli (*peer reviewed*) rispetto a quando si rivolgono ai clinici? Questa forma di asimmetria informativa è ben nota². Di seguito, discuteremo due recenti esempi che illustrano in modo evidente i pericoli di questo doppio standard informativo: un documento della Federazione Europea delle Aziende Farmaceutiche (EFPIA)³ e il dibattito successivo alla pubblicazione dello studio ALLHAT, che rappresenta una pietra miliare fra i trial sul trattamento per l'ipertensione arteriosa⁴⁻⁸.

Il documento EFPIA

Il documento identifica 20 malattie e condizioni patologiche, tra cui demenza, asma, epatite C, artrite reumatoide, osteoporosi e alcuni tumori, per le quali “non vengono raggiunti benefici potenzialmente raggiungibili”³. Secondo il documento ciò accade perché ai pazienti viene negato l'accesso a

importanti terapie, a causa di una diagnosi imprecisa, di scarsa conoscenza da parte dei pazienti dei farmaci efficaci e di un rigido contenimento della spesa da parte dei sistemi sanitari.

Vale la pena leggere questo documento per il modo in cui è stato scritto, trascurando principi fondamentali della sintesi dell'informazione scientifica. Nello spazio di 98 pagine e 184 voci bibliografiche i lettori vengono messi in guardia contro un presunto sotto-utilizzo di farmaci efficaci. Nessuna delle malattie presentate viene discussa in riferimento ai risultati di revisioni sistematiche disponibili. Semplicemente consultando *Clinical Evidence* e la *Cochrane Library* si trovano da 5 a 15 revisioni sistematiche per ognuna delle patologie esaminate^{9,10}. Per ognuna di esse il documento cita solo alcuni degli studi positivi, mentre quelli con risultati negativi vengono ignorati. Questa selettività non è limitata agli studi di efficacia, ma viene applicata anche a quelli di appropriatezza. Non viene citato alcuno studio sul sovra-utilizzo degli interventi sanitari – la dimensione della qualità di cura maggiormente affrontata in letteratura – mentre sono menzionate solamente le ricerche sul sotto-utilizzo. Nella sezione sulla malattia di Alzheimer, ad esempio, il documento EFPIA sostiene che i pazienti trattati con farmaci anticolinesterasici di

seconda generazione godono di una migliore qualità di vita, con conseguenti ricadute positive sui costi sociali della malattia. Solamente una referenza (in tedesco) viene citata a supporto di questa affermazione. Le revisioni sistematiche, al contrario, non supportano questa affermazione sulla base degli studi disponibili, a causa di follow-up inadeguati, end-point di discutibile rilevanza clinica e scarsità di dati sulla qualità di vita, concludendo che l'importanza pratica dei cambiamenti osservati sui pazienti e su chi li assiste non è chiara¹⁰.

Lo studio ALLHAT

Il secondo esempio riguarda il diverso approccio seguito dalle aziende farmaceutiche e da alcuni *opinion leaders* nell'affrontare i risultati dello studio ALLHAT: discussi scientificamente su riviste *peer-reviewed*^{5,6} e invece rifiutati su riviste nazionali indirizzate a prescrittori e cardiologi^{7,8}. Questo doppio standard fa parte di una strategia predefinita mirata a mettere in dubbio i risultati non graditi¹¹. Lo studio ALLHAT ha ricevuto risposte immediate sul *Journal of Hypertension*, la cui direzione ha chiesto a specialisti ipertensivologi di discuterne punti di forza e debolezze metodologiche⁵. I commentatori invitati ne hanno sostanzialmente elogiato i punti di forza, identificando punti deboli solamente marginali¹¹⁻¹⁴. Al contrario, sulla rivista della Società Italiana dell'Iperensione (*Iperensione & Prevenzione Cardiovascolare*)⁷ e su una rivista medica mensile (*Sole 24 Ore Sanità*)⁸, sono apparse nuove critiche a tutto campo dirette al disegno, all'analisi e all'interpretazione dei risultati dell'ALLHAT. L'editoriale italiano sostiene che gli inconvenienti dell'ALLHAT dipendono da

una scarsa esperienza nel campo della ricerca da parte di molti dei centri partecipanti, dalla breve durata dello studio, dalla mancanza di un periodo di *washout* prima della randomizzazione e dalle peculiari associazioni farmacologiche aggiunte ai trattamenti sperimentali. L'editoriale suggerisce inoltre che i ricercatori dell'ALLHAT abbiano conflitti di interesse, dal momento che le istituzioni pubbliche che hanno finanziato lo studio (i *National Institutes for Health* americani) hanno come obiettivo prioritario il contenimento dei costi dell'assistenza sanitaria⁷.

Nell'altro articolo vengono indicati come difetti principali dell'ALLHAT l'inefficacia della monoterapia (quando da sola ha in realtà permesso un buon controllo pressorio nel 55% dei pazienti); la necessità di aggiungere un secondo farmaco che potrebbe aver favorito il clortalidone; il fatto che il 90% della popolazione in studio veniva già trattata con farmaci antipertensivi (ma non succede forse questo in tutti gli studi sull'ipertensione?); che lo scompenso cardiaco non era un esito pre-specificato (in realtà lo era, e anche totalmente validato); infine che il follow-up era stato troppo breve per mostrare differenze importanti durante una terapia a lungo termine (il follow-up dell'ALLHAT è uno dei più lunghi stando nel campo dell'ipertensione). L'articolo si conclude dicendo che i risultati dell'ALLHAT non possono essere applicati alla pratica clinica italiana o europea a causa della bassa percentuale di pazienti neri, coloro che ricavano il massimo beneficio da un trattamento con diuretico tiazidico⁸. È interessante notare come nella pubblicazione principale dello studio ALLHAT un'analisi per i vari sottogruppi abbia mostrato che i risultati non cambiavano in relazione alla razza⁴. Nessuno di questi elementi di discussione era comunque presente

nelle lettere al Direttore pubblicate dal *JAMA* alcuni mesi dopo i risultati del rapporto ALLHAT⁶.

Questi due casi sottolineano come, se le aziende farmaceutiche e gli *opinion leaders* intendono conservare la propria credibilità, si devono stabilire regole comuni a tutti e definite. In primo luogo le aziende farmaceutiche dovrebbero collaborare su un programma di ricerca con priorità esplicitate, in cui i problemi legati all'assistenza siano più rilevanti degli aspetti relativi ai farmaci. In secondo luogo si dovrebbe sviluppare un codice di comportamento trasparente per evitare *bias* di pubblicazione o la censura preventiva dell'informazione. Dal momento che viene pubblicata solo una parte degli studi randomizzati controllati, sarebbe auspicabile creare un registro degli studi in corso sull'esempio della banca dati dell'*US National Cancer Institute*, consultabile da parte dei clinici (www.nci.gov/cancer_information/pdq/), e inoltre esplicitare i propri potenziali conflitti di interesse dei ricercatori e i loro ruoli nel disegno, conduzione, analisi e interpretazione dei risultati dello studio. Infine sia le aziende farmaceutiche sia gli *opinion leaders* dovrebbero riconoscere il proprio obbligo etico a evitare di parlare due linguaggi diversi: quello scientifico sulle riviste *peer reviewed* e quello infarcito di opinioni personali quando parlano direttamente ai clinici o ai decisori della sanità.

Bibliografia

1. Figueras A, Laporte JR. Failures of the therapeutic chain as a cause of drug ineffectiveness: promotion, misinformation, and economics work better than needs. *BMJ* 2003;326:895-6.
2. Collier J, Iheanacho I. The pharmaceutical industry as an informant. *Lancet* 2002;360:1405-9.
3. Schöffski O, on behalf of the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Diffusion of medicines in Europe. *EFPIA*, September 2002.

- www.gm.wiso.uni-erlangen.de/
(ultimo accesso 27 maggio 2003).
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
 - Zanchetti A, Mancia G. The ALLHAT trial: a verdict or a challenge? *J Hypertens* 2003;21:223.
 - Wright JT, Davis BR, Cutler JA for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2003;289:2069. (Reply to correspondence on page 2066-8.)
 - Agabiti Rosei P. Quali nuovi insegnamenti dallo studio ALLHAT per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. *Ipertensione & Prevenzione Cardiovascolare* 2002; Dicembre:133-5.
 - Ambrosioni E. Valutare l'effectiveness pesando tutti gli effetti. *Sole 24 Ore Sanità* 2003, Marzo 4-10:21.
 - Clinical Evidence. London: BMJ Publishing, 2002. (Issue 8).
 - Cochrane Library. Oxford: Update software, 2002. (Issue 4).
 - Lenzer J. Spin doctors soft pedal data on antihypertensives. *BMJ* 2003;326:170.
 - Chalmers J. All hats off to ALLHAT: a massive study with clear message. *J Hypertens* 2003;21:225-8.
 - Fagard RH. The ALLHAT trial: strengths and limitations. *J Hypertens* 2003;21:229-32.
 - Kaplan NM. The meaning of ALLHAT. *J Hypertens* 2003;21:233-4.

Dopo la pubblicazione di questo editoriale hanno fatto seguito alcune risposte che sono disponibili online sul sito Internet:

<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/326/7400/1156#responses>

Conflitti di interessi: AL e NM lavorano presso un centro sanitario nazionale la cui attività principale è quella di fornire informazioni agli operatori della salute sugli effetti degli interventi sanitari. Il loro impegno quotidiano a favore di un'informazione autenticamente indipendente e la sua effettiva disseminazione sono all'origine del loro scetticismo. if

► Sponsorizzazione da parte dell'industria farmaceutica ed esiti e qualità della ricerca: una revisione sistematica*

LEXCHIN J, BERO LA, DJULBEGOVIC B, CLARK O. PHARMACEUTICAL INDUSTRY SPONSORSHIP AND RESEARCH OUTCOME AND QUALITY: SYSTEMATIC REVIEW. *BMJ* 2003;326:1167-70.

Criteria della revisione sistematica

Obiettivo: stabilire se la sponsorizzazione degli studi sui farmaci da parte dell'industria farmaceutica sia associata ad esiti favorevoli per lo sponsor e se i metodi delle sperimentazioni sponsorizzate dalle aziende farmaceutiche siano diversi da quelli dei trial sostenuti da altre fonti di finanziamento.

Metodi: ricerche su Medline (da gennaio 1966 a dicembre 2002) e Embase (gennaio 1980 a dicembre 2002), integrate da materiale citato in bibliografia.

Risultati: sono stati inclusi 30 studi, da cui risulta che le ricerche sponsorizzate dalle aziende farmaceutiche hanno meno probabilità di essere pubblicate rispetto alle ricerche finanziate da altre fonti, mentre hanno più probabilità di dar luogo ad esiti a favore dello sponsor rispetto agli studi che hanno altre fonti di finanziamento.

Conclusioni: le ricerche sponsorizzate dall'industria riportano bias che favoriscono i prodotti dell'azienda finanziatrice della ricerca. Tra essi vi sono bias di pubblicazione e la scelta non corretta dei prodotti da mettere a confronto con il farmaco oggetto dello studio.

Un numero crescente di sperimentazioni cliniche, condotte nelle varie fasi del ciclo vitale di un prodotto, viene finanziata dall'industria farmaceutica. I risultati che sono sfavorevoli allo sponsor, cioè sperimentazioni da cui emerge che un farmaco è clinicamente meno efficace, o ha un rapporto costo/efficacia meno conveniente, o è meno

sicuro di altri farmaci utilizzati nel trattamento di alcune patologie, possono comportare considerevoli rischi finanziari per le aziende. Il dover dimostrare che il farmaco valutato è migliore di quelli esistenti può pertanto dar luogo a bias nel disegno, nell'esito e nella pubblicazione della ricerca finanziata dall'industria.

Negli studi presi in esame è stata valutata la relazione tra la fonte di finanziamento della ricerca e gli esiti riportati e si è cercato di verificare se la qualità metodologica degli studi finanziati dall'industria farmaceutica fosse diversa da quella di altri studi. Per procedere alla selezione degli studi in questione, sono state effettuate ricerche bibliografiche su Medline considerando il periodo da gennaio 1966 a dicembre 2002 e su Embase da gennaio 1980 a dicembre 2002. Per reperire più studi, è stata controllata la bibliografia di ogni articolo e si è proceduto ad una ricerca sul registro di metodologia della Cochrane. Le ricerche combinate e le altre fonti di dati hanno individuato 3.351 titoli potenziali, da cui sono stati selezionati 30 articoli da analizzare.

Di ogni studio sono stati considerati il tipo di ricerca valutata, il disegno, la strategia utilizzata per individuare la ricerca, il periodo di tempo considerato, il farmaco o la classe di farmaci, la malattia, il numero di articoli analizzati, se la ricerca era finanziata dall'industria o non, come veniva definito il finanziamento dell'industria, i criteri utilizzati per valutare la qualità metodologica della ricerca, i risultati relativi alla qualità metodologica, l'esito della ricerca e lo scopo primario dello studio.

Dei 30 studi inclusi nell'analisi, sei erano revisioni di relazioni farmaco-economiche, due consideravano meta-analisi e revisioni sistematiche e i restanti 22 analizzavano gruppi di sperimentazioni cliniche.

* Di questo articolo viene presentata una sintesi.

Principali risultati ottenuti dalla revisione sistematica

- Ventisei dei trenta studi considerati riportavano gli effetti che aveva la fonte di finanziamento sull'esito della ricerca ed è stato riscontrato che la ricerca finanziata dalle aziende farmaceutiche ha meno probabilità di essere pubblicata rispetto alla ricerca diversamente sponsorizzata.
- Gli studi farmacoeconomici sponsorizzati dall'industria farmaceutica hanno mostrato una maggiore probabilità di contenere risultati a favore del prodotto dello sponsor rispetto agli studi diversamente finanziati.
- Sedici studi hanno analizzato la relazione tra la fonte di finanziamento e gli esiti delle sperimentazioni cliniche e delle meta-analisi. Di essi, tredici hanno riscontrato che le sperimentazioni cliniche e le meta-analisi sponsorizzate dalle aziende farmaceutiche favorivano il prodotto dello sponsor.
- Tredici studi hanno esaminato la relazione tra la fonte di finanziamento e la qualità metodologica della ricerca e nessuno di essi ha concluso che l'industria finanzia studi aventi qualità metodologica più scadente.

Ne consegue che la ricerca sponsorizzata dall'industria farmaceutica produce, con maggiore probabilità, risultati favorevoli al prodotto dell'azienda sponsor rispetto a studi finanziati da altre fonti. La totalità delle evidenze riportate nella meta-analisi suggerisce l'esistenza di *bias* sistematici nella ricerca sponsorizzata dall'industria farmaceutica.

Quattro possibili spiegazioni per i risultati conseguiti

1. Le aziende farmaceutiche possono finanziare in modo selettivo speri-

2. I risultati positivi potrebbero essere la conseguenza di ricerca di qualità scadente condotta dall'industria: le sperimentazioni di qualità scadente esagerano i benefici dei trattamenti in media del 34%.
3. La scelta di un elemento di confronto appropriato è una questione chiave nella pianificazione di una sperimentazione clinica (nella maggior parte dei casi in cui le dosi dei farmaci studiati e di quelli di confronto non erano equivalenti, il farmaco somministrato alla dose più alta era quello dell'azienda sponsor, e le dosi più alte possono aver prodotto errori nei risultati a favore dell'efficacia del prodotto dell'azienda).
4. I *bias* di pubblicazione sono risultati favorevoli alla ricerca sponsorizzata dall'industria, pertanto è verosimile che le aziende farmaceutiche evitino che gli studi con risultati non favorevoli ai propri prodotti vengano pubblicati.

In conclusione questa revisione sistematica sembra dimostrare che la ricerca finanziata dalle aziende farmaceutiche dà luogo, con maggiore probabilità, ad esiti favorevoli al prodotto dello sponsor rispetto alla ricerca che beneficia di finanziamenti diversi. Ciò non risulta essere dovuto alla qualità dei metodi della ricerca sponsorizzata dall'industria, bensì alla scelta di prodotti inappropriati come termini di confronto e a *bias* di pubblicazione.

La bibliografia integrale della revisione pubblicata sul BMJ è disponibile al sito Internet:

<http://bmj.com/cgi/content/full/326/7400/1167>

Conflitti di interesse: BD ha ricevuto finanziamenti da diverse industrie farmaceutiche per fare ricerca ed ha ricevuto compensi in qualità di relatore. Finanziamento: nessuno. 

D Evidence b(i)ased medicine. Informazione selettiva sugli studi sponsorizzati dall'industria farmaceutica: revisione degli studi allegati alle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci*

MELANDER H, ABLQVIST-RASTAD J, MEIJER G, BEERMANN B. EVIDENCE B(I)ASED MEDICINE – SELECTIVE REPORTING FROM STUDIES SPONSORED BY PHARMACEUTICAL INDUSTRY: REVIEW OF STUDIES IN NEW DRUG APPLICATIONS. *BMJ* 2003;326:1171-3.

I trattamenti farmacologici dovrebbero basarsi su solide prove di efficacia, tanto che è oggi generalmente riconosciuto che le linee guida terapeutiche sono costruite sulla base delle revisioni sistematiche della letteratura o su meta-analisi di tutte le sperimentazioni cliniche randomizzate e controllate. Tuttavia, poiché le meta-analisi si limitano ai dati disponibili pubblicamente, diversi fattori possono dar luogo a conclusioni distorte. Tra questi elementi può esserci l'inclusione di studi proposti e accettati per la pubblicazione, di pubblicazioni doppie e la selezione preventiva delle informazioni (come quando non si pubblicano i risultati delle analisi *intention to treat*). Diversi attori (direttori di riviste, ricercatori e sponsor) condizionano il se e il come i risultati scientifici diventino di pubblico dominio. Nelle sperimentazioni cliniche sui farmaci, il ruolo dello sponsor è particolarmente importante. Lo sponsor generalmente ha accesso a tutti i dati su un prodotto specifico e vive un ovvio conflitto d'interesse. Diversi lavori hanno fornito prove di duplicazione delle pubblicazioni e pubblicazione selettiva, ed hanno dimostrato la tendenza a pubblicare studi con risultati significativi. L'obiettivo di

* Di questo articolo viene presentata una sintesi.

questo studio è stato indagare l'impatto dei *bias* di pubblicazione, rappresentati dalla pubblicazione multipla, pubblicazione selettiva e selezione preventiva delle informazioni in studi sponsorizzati dall'industria farmaceutica.

Tra il 1989 e il 1994, sono stati approvati in Svezia cinque farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina per il trattamento della depressione maggiore. All'autorità regolatoria competente per i farmaci sono state presentate quarantadue sperimentazioni cliniche controllate verso placebo, costituendo la base per le autorizzazioni, oltre che le relazioni complete di qualsiasi studio eventuale.

Con il presente lavoro si è risaliti alle versioni pubblicate degli studi presentati attraverso una ricerca sulle banche dati bibliografiche quali Medline, Embase e PsycINFO, rivolgendo particolare attenzione alle revisioni e alle meta-analisi e chiedendo informazioni alle aziende sponsor. Verificate la situazione della pubblicazione per ogni studio presentato e la presenza di pubblicazioni multiple, un articolo che riportava risultati di un solo studio è stato classificato come pubblicazione autonoma, mentre gli articoli che si basavano sui dati di due o più studi sono stati definiti "pubblicazione su studi aggregati"**. Come criterio per confrontare i risultati degli studi presentati all'autorità regolatoria con quelli di articoli pubblicati è stata scelta la percentuale di pazienti che rispondevano al trattamento.

L'accesso alle relazioni integrali e dei protocolli di tutti gli studi, pubblicati e non, è esclusivo di questa ricerca e ne rappresenta un punto di forza. Anche se la ricerca è stata limitata ad una sola classe di farmaci, ciò non sembra invalidare la riproducibilità dello studio per altri classi di farmaci. Tramite la ricerca su banche dati, sono state identificate 38 pubbli-

cazioni (che includevano pubblicazioni doppie e analisi combinate) contenenti dati estrapolati da 38 dei 42 studi presentati all'autorità regolatoria. I risultati mostrano uno scenario delle pubblicazioni variegato: si passa, infatti, da casi in cui non vi sono duplicazioni delle pubblicazioni a quelli in cui si hanno pubblicazioni multiple, ad esempio con pubblicazioni autonome che compaiono più volte o sottogruppi di studi pubblicati sotto forma di pubblicazioni su studi aggregati. In termini di selettività delle pubblicazioni si è rilevato che la maggior parte dei risultati degli studi pubblicati indicava la superiorità di efficacia del farmaco testato rispetto al placebo, mentre i risultati non significativi non sono mai diventati di dominio pubblico.

Il confronto effettuato dei risultati combinati degli studi presentati all'autorità regolatoria svedese e di quelli pubblicati ha rivelato notevoli differenze nel tasso di risposta del farmaco: spesso, le analisi basate sui dati pubblicati davano l'impressione che il farmaco fosse ampiamente più efficace degli altri farmaci, ciò che non risultava evidente per le analisi presentate all'autorità regolatoria.

Nel complesso, i risultati dello studio hanno riscontrato evidenze di duplicazioni di pubblicazioni, pubblicazione selettiva e selezione preventiva delle informazioni. La frequenza della duplicazione delle pubblicazioni era alta a causa dell'inclusione di diversi sottogruppi di studi in diverse pubblicazioni su studi aggregati. Gli studi che evidenziavano differenze significative tra l'efficacia del farmaco e il placebo avevano il triplo delle probabilità di apparire come pubblicazioni autonome rispetto agli studi con risultati non significativi. Sebbene sia le analisi *intention to treat* sia le analisi per protocollo

fossero disponibili nei testi presentati all'autorità regolatoria, soltanto una bassa percentuale delle pubblicazioni autonome riportava i risultati, generalmente meno favorevoli, secondo *intention to treat*. Tale selezione delle informazioni risultava la principale causa di *bias* nei calcoli basati sui dati pubblicati.

Tutti gli studi compresi nella ricerca erano stati avviati dallo sponsor e i ricercatori erano in genere clinici per i quali la ricerca accademica non rappresentava l'interesse primario. Pertanto, la decisione riguardo al come e al se uno studio doveva essere pubblicato probabilmente spettava soltanto allo sponsor. Uno sponsor che ha possibilità di controllo su tutti gli studi non sembra migliorare, in definitiva, la situazione circa duplicazione delle pubblicazioni, pubblicazione selettiva e selezione preventiva delle informazioni.

I risultati dovrebbero far riflettere coloro che si basano semplicemente sui dati pubblicati per scegliere uno specifico farmaco. Senza l'accesso a tutti gli studi (sia positivi sia negativi, pubblicati e non) e ad analisi alternative (secondo *intention to treat* e per protocollo), qualsiasi sforzo fatto per raccomandare uno specifico farmaco probabilmente sarà basato su evidenze viziate. if

Per la bibliografia si rimanda alla versione integrale dell'articolo disponibile online:

<http://bmj.com/cgi/reprint/326/7400/1171.pdf>

Finanziamento: nessuno.

Conflitti di interesse: nessuno.

**L'espressione "pooled publication", utilizzata dagli autori per identificare un documento in cui vengono riportati e descritti metodi e risultati di più studi, è stata qui tradotta con la locuzione "pubblicazione su studi aggregati" (nota del traduttore).