

## Ridurre gli sprechi e premiare il rigore scientifico nella ricerca biomedica: la campagna Lancet-REWARD

Antonino Cartabellotta<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Medico, Fondazione GIMBE

Secondo stime relative al 2010, le spese globali per la ricerca scientifica ammontano ad oltre 240 miliardi di dollari: se questi investimenti hanno indubbiamente determinato rilevanti miglioramenti di salute delle popolazioni, ulteriori traguardi potrebbero essere raggiunti eliminando sprechi e inefficienze nei processi con cui la ricerca viene commissionata, pianificata, condotta, analizzata, normata, gestita, disseminata e pubblicata. Oggi, infatti, la ricerca biomedica è afflitta da un fenomeno imbarazzante e sempre più diffuso: numerose scoperte inizialmente promettenti non determinano alcun miglioramento nell'assistenza sanitaria perché molti studi non riescono a concretizzare robuste evidenze da integrare nelle decisioni che riguardano la salute delle persone<sup>1</sup>.

Il quadro sopra descritto consegue a un complesso sistema di azioni e relazioni tra diversi attori della ricerca, ciascuno dei quali agisce in sistemi che presentano rischi e fattori incentivanti. Le azioni risultano dall'interazione tra capacità (intellettive e fisiche del singolo di affrontare azioni specifiche), opportunità (fattori esterni all'individuo che rendono possibili le azioni) e motivazioni (driver che motivano e guidano i comportamenti).

Nel 1994 Douglas Altman nello storico editoriale *The Scandal of Poor Medical Research* denunciava la scarsa qualità nel disegno e nel reporting della ricerca, affermando che "ogni anno ingenti somme di denaro vengono investite per condurre ricerca gravemente viziata da disegni di studio inappropriati, campioni piccoli e non rappresentativi, metodi di analisi inadeguati e interpretazioni distorte"<sup>2</sup>. Da allora le problematiche si sono moltiplicate e si sono accumulate consistenti evidenze del loro impatto, facendo emergere ulteriori preoccupazioni sulla scarsa qualità della ricerca.

Nel 2009 Chalmers et Glasziou identificavano le principali fonti di sprechi evitabili nella ricerca biomedica: quesiti di ricerca irrilevanti, qualità metodologica inadeguata, inaccessibilità dei risultati, studi distorti da reporting selettivi e altri tipi di bias<sup>3</sup>. Senza considerare le inefficienze delle fasi di regolamentazione e gestione della ricerca gli sprechi ammonterebbero all'85% degli investimenti, un impatto talmente elevato che la discussione innescata da quell'articolo ha generato numerosi eventi finalizzati a esplorare strumenti e strategie per affrontare una situazione non più accettabile.

Nel 2012 la consapevolezza di questi fenomeni è stata accelerata dalla pubblicazione di *Bad Pharma*, saggio

di Ben Goldacre che ha definito con estrema chiarezza le conseguenze per la salute pubblica che emergono dalla mancata pubblicazione o dal reporting selettivo degli outcome nella ricerca sponsorizzata dall'industria del farmaco<sup>4</sup>. Questi problemi sono stati documentati per la maggior parte di aree della ricerca: farmacologica e non, di base e applicata, osservazionale e sperimentale, sugli uomini e sugli animali.

Nel 2013 una maggiore consapevolezza su questi temi ha favorito il lancio della campagna AllTrials<sup>5</sup>, che chiede di registrare tutti i trial clinici e di pubblicarne tutti i risultati<sup>6</sup>.

Nel gennaio 2014 The Lancet ha pubblicato la serie *Research: Increasing Value, Reducing Waste*<sup>7</sup> documentando che per aumentare il ritorno degli investimenti della ricerca (*value*) è necessario stabilire priorità più rilevanti<sup>8</sup>, migliorare disegno, conduzione e analisi<sup>9</sup>, ottimizzare le procedure di gestione e regolamentazione<sup>10</sup>, garantire un adeguato reporting<sup>11</sup> e una migliore usabilità della ricerca<sup>12</sup>. È stata quindi costituita la REWARD (*Reduce research Waste And Reward Diligence*) Alliance<sup>13</sup> e lanciata la campagna Lancet-REWARD<sup>14</sup> che ha pubblicato il REWARD Statement (box) e le raccomandazioni con relativi indicatori di monitoraggio su cinque aree di potenziali sprechi della ricerca biomedica (figura): rilevanza della ricerca, adeguatezza del disegno dello studio, dei metodi e delle analisi statistiche, efficienza dei processi di regolamentazione e gestione, completa accessibilità ai dati, usabilità dei report.

**Citazione.** Cartabellotta A. Ridurre gli sprechi e premiare il rigore scientifico nella ricerca biomedica: la campagna Lancet-REWARD. Evidence 2016;8(5): e1000142.

**Pubblicato** 27 maggio 2016

**Copyright.** 2016 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

**Fonti di finanziamento.** Nessuna.

**Conflitti di interesse.** La Fondazione GIMBE aderisce alla campagna Lancet-REWARD.

**Provenienza.** Non commissionato, non sottoposto a peer-review. REWARD Statement e raccomandazioni tradotte con permesso da: <http://rewardalliance.net/reward-statement/>

\* E-mail: [nino.cartabellotta@gimbe.org](mailto:nino.cartabellotta@gimbe.org)



Figura. Sprechi e inefficienze evitabili nella ricerca biomedica (tradotta e adattata da Macleod MR et al<sup>7</sup>)

Nel settembre 2015, in occasione della prima conferenza Lancet-REWARD, è stato pubblicato un primo report sugli outcome della campagna che, oltre a dare vita ad un acceso dibattito, ha generato numerose iniziative ed è sull'agenda di rilevanti categorie di stakeholders: finanziatori, agenzie regolatorie, riviste biomediche, istituzioni di ricerca e ricercatori<sup>15</sup>.

Considerato che ciascuno degli stakeholders della ricerca agisce per il proprio interesse, aumentando gli sprechi e riducendo il *value* della ricerca biomedica, la campagna Lancet-REWARD intende dare nuovo vigore al processo scientifico promuovendo nuovi sistemi di su-

pervisione e regolamentazione finalizzati a incentivare il rigore metodologico, a proteggere l'integrità del processo scientifico e ad allontanare i ricercatori da indebite influenze.

Solo assicurando rigore in tutte le fasi della ricerca la comunità scientifica sarà in grado di proteggere se stessa dai sofismi della politica, separare le conflittuali logiche capitalistiche da quelle della scienza e dare reale valore al denaro dei finanziatori liberali e dei contribuenti, aumentando il *value* e riducendo gli sprechi della ricerca<sup>16</sup>.

### Box. REWARD Statement

Siamo consapevoli che, nonostante i nostri sforzi per eccellere nella ricerca, ampi sono i margini di miglioramento per ridurre gli sprechi e aumentare il *value* dei nostri contributi. Il potenziale dei nostri studi viene massimizzato quando:

- Le priorità di ricerca rispondono ai bisogni dei pazienti.
- La pianificazione, conduzione e analisi della ricerca sono effettuate con adeguato rigore metodologico.
- Il processo di regolamentazione e gestione della ricerca è proporzionato ai rischi per i partecipanti.
- Tutte le informazioni su metodi e risultati della ricerca sono accessibili.
- I report della ricerca sono completi e utilizzabili.

Crediamo che sia nostra responsabilità contribuire non solo al progresso delle conoscenze, ma anche al progresso della metodologia della ricerca. Questo permetterà di migliorare la salute e la vita delle persone in tutto il mondo. In qualità di finanziatori, enti regolatori, organizzazioni commerciali, editori, direttori di riviste biomediche, ricercatori, utilizzatori della ricerca e altro ci impegniamo a fare la nostra parte per aumentare il *value* e ridurre gli sprechi della ricerca.

Per adesioni istituzionali alla campagna Lancet-REWARD contattare Tamara Lucas ([tamara.lucas@lancet.com](mailto:tamara.lucas@lancet.com)), inviando il logo dell'organizzazione che verrà inserito nella pagina web. È possibile fornire contenuti per il sito web, in particolare esempi di misure che la propria organizzazione ha intrapreso o intende intraprendere per aumentare il *value* e ridurre gli sprechi della ricerca.

### RACCOMANDAZIONI REWARD E CRITERI DI MONITORAGGIO

#### 1. DEFINIZIONE DELLE PRIORITÀ DI RICERCA<sup>8</sup>

L'incremento degli investimenti nella ricerca biomedica ha generato notevoli miglioramenti di salute per pazienti e cittadini. Tuttavia, la maggior parte della ricerca non produce risultati rilevanti per la sanità, sia perché numerosi studi condotti con l'obiettivo di migliorare la conoscenza dei meccanismi di base sono irrilevanti per la salute, sia perché valide idee di ricerca spesso non forniscono i risultati attesi. Quanto più la definizione delle priorità di ricerca è oggettiva e trasparente, tanto più

eventuali "delusioni" sui risultati non dovrebbero essere considerate come sprechi, bensì come parte integrante del processo scientifico. Tuttavia, considerato che alcune fonti di spreco non sono giustificabili sono state formulate le raccomandazioni 1-4 per i finanziatori della ricerca che hanno la responsabilità primaria di ridurre sprechi conseguenti alla definizione delle priorità.

Raccomandazioni REWARD	Criteri di monitoraggio
<p>1. Sarebbe opportuno condurre un numero maggiore di studi per identificare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• i fattori associati al successo della riproducibilità della ricerca di base e al trasferimento delle evidenze all'assistenza sanitaria</li> <li>• le modalità per raggiungere l'equilibrio ottimale tra ricerca di base e ricerca applicata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorare periodicamente la distribuzione dei finanziamenti per la ricerca</li> <li>• Analizzare il "ritorno" della ricerca di base per l'assistenza sanitaria</li> </ul>
<p>2. I finanziatori dovrebbero:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rendere esplicite le modalità con cui selezionano gli studi da finanziare</li> <li>• finanziare studi per valutare l'efficacia del coinvolgimento dei potenziali utilizzatori della ricerca nella definizione delle priorità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorare periodicamente i siti web dei finanziatori per verificare la presenza di informazioni relative a principi e metodi utilizzati per decidere quali studi finanziare</li> </ul>
<p>3. Finanziatori ed enti regolatori dovrebbero:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• richiedere che le proposte di nuovi studi primari siano giustificate da revisioni sistematiche delle evidenze disponibili</li> <li>• aumentare i finanziamenti per realizzare sintesi delle evidenze disponibili</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporre audit e realizzare report sui nuovi studi primari</li> </ul>
<p>4. Finanziatori ed enti regolatori dovrebbero:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rafforzare e sviluppare fonti informative sugli studi in corso, assicurandosi che vengano utilizzate dai ricercatori</li> <li>• richiedere la pubblicazione dei protocolli all'avvio dello studio</li> <li>• incoraggiare la collaborazione per ridurre gli sprechi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorare periodicamente lo status di pubblicazione dei protocolli</li> <li>• Condurre analisi per identificare studi ridondanti</li> </ul>

### 2. DISEGNO, CONDUZIONE E ANALISI DELLA RICERCA<sup>9</sup>

Numerose criticità nel disegno, conduzione e analisi della ricerca biomedica possono produrre risultati distorti generando sprechi: difficoltà di distinguere gli effetti di lieve entità dai bias introdotti nel disegno e nelle analisi dello studio; assenza di protocolli dettagliati e inadeguata documentazione; scarsa rilevanza e utilità delle informazioni ottenute; potenza statistica e precisione inadeguate o utilizzate in maniera distorta; limitata considerazione degli studi precedenti e di quelli in corso; scelta arbitraria delle analisi ed eccessiva enfasi su risultati estremi, spesso casuali. Diversi problemi sono corre-

lati alle risorse umane impiegate nella ricerca: mancato coinvolgimento di statistici e metodologi, limitata formazione di ricercatori clinici e laboratoristi su metodologia e disegno della ricerca, coinvolgimento di stakeholders con conflitti di interesse, scarsa attenzione alla necessità di replicare la ricerca, sistemi premianti che oggi valorizzano la quantità più della qualità e la novità più dell'affidabilità. Le raccomandazioni 5-7 sono finalizzate a prevenire gli sprechi conseguenti a inadeguatezze nel disegno, conduzione e analisi della ricerca.

Raccomandazioni REWARD	Criteri di monitoraggio
<p>5. Rendere pubblicamente disponibili per tutti gli studi disegnati e condotti: protocolli integrali, analisi pianificate o sequenza delle analisi previste e dati grezzi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentuale degli studi pubblicati per i quali sono pubblicamente disponibili protocollo e analisi pianificate, idealmente pre-registrati</li> <li>• Percentuale degli studi con dati grezzi e algoritmi analitici disponibili entro 6 mesi dalla pubblicazione del report dello studio</li> </ul>
<p>6. Massimizzare il rapporto effetto/bias attraverso:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aderenza a standard rigorosi nel disegno e nella conduzione degli studi</li> <li>• utilizzo di ricercatori con adeguate competenze di metodologia della ricerca</li> <li>• sviluppo professionale continuo</li> <li>• coinvolgimento di stakeholders senza conflitti di interesse.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentuale di pubblicazioni senza conflitti di interesse, secondo quanto riportato nelle disclosure dei ricercatori poi verificate dai revisori</li> <li>• Percentuale di pubblicazioni che prevedono il coinvolgimento di ricercatori con adeguate competenze sulla metodologia della ricerca (<i>difficile da documentare</i>)</li> </ul>
<p>7. Incentivare (con finanziamenti, riconoscimenti accademici o di altra natura) pratiche di riproducibilità e studi riproducibili e sensibilizzare sulla necessità di replicare la ricerca</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentuale degli studi sottoposti a replicazione rigorosa e indipendente e a controlli di riproducibilità</li> <li>• Percentuale degli studi effettivamente replicati e riprodotti</li> </ul>

### 3. REGOLAMENTAZIONE E GESTIONE DELLA RICERCA<sup>10</sup>

Definito un quesito di ricerca rilevante e identificato un disegno di studio appropriato, possono insorgere sprechi negli aspetti di regolamentazione, governance e gestione della ricerca. Ottenere l'approvazione del comitato etico è diventato un processo sempre più oneroso e sproporzionato rispetto ai rischi reali per i partecipanti. Gli interventi previsti dai processi di regolamentazione e governance della ricerca, finalizzati a tutelare i parteci-

panti alla ricerca, a volte possono paradossalmente comprometterne gli interessi. Una gestione inefficiente della conduzione dei processi di ricerca è fonte di sprechi, specialmente se determina difficoltà di reclutamento e mantenimento dei pazienti arruolati in studi ben disegnati che affrontano quesiti di ricerca rilevanti. Queste fonti di spreco possono essere minimizzate grazie alle raccomandazioni 8-11.

Raccomandazioni REWARD	Criteri di monitoraggio
8. I soggetti coinvolti nella regolamentazione della ricerca, forti del loro ruolo, dovrebbero limitare altre cause di sprechi e inefficienze	<ul style="list-style-type: none"> <li>I soggetti coinvolti nella regolamentazione, governance e gestione della ricerca dovrebbero valutare in che misura gli studi avviati aderiscono alle altre raccomandazioni</li> </ul>
9. Enti regolatori e policy maker dovrebbero collaborare con ricercatori, pazienti e professionisti sanitari per snellire e armonizzare normative, regolamenti, linee guida e processi che regolano approvazione e conduzione della ricerca, assicurando che siano proporzionati ai rischi verosimili per i partecipanti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Al fine di snellire e armonizzare la regolamentazione gli enti regolatori, i soggetti che governano e gestiscono la ricerca e i ricercatori dovrebbero misurare e riportare ritardi e incongruenze che conseguenti a inadempienze</li> </ul>
10. Ricercatori e soggetti coinvolti nella gestione della ricerca dovrebbero: <ul style="list-style-type: none"> <li>aumentare l'efficienza dei processi di reclutamento, mantenimento, monitoraggio e condivisione dei dati della ricerca, utilizzando disegni di studio in grado di ridurre le inefficienze</li> <li>condurre ulteriori studi sui metodi per aumentare l'efficienza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ricercatori e metodologi dovrebbero condurre studi per identificare strategie per migliorare l'efficienza della ricerca biomedica</li> </ul>
11. Tutti, in particolare chi gestisce organizzazioni sanitarie, possono contribuire a migliorare l'efficienza della ricerca clinica, promuovendo l'integrazione dei suoi risultati nella pratica clinica quotidiana	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chi gestisce organizzazioni sanitarie e di ricerca dovrebbe misurare la percentuale di pazienti arruolati negli studi</li> </ul>

#### 4. MIGLIORARE L'ACCESSIBILITÀ ALLA RICERCA<sup>11</sup>

Metodi e risultati della ricerca sono contenuti in diverse fonti con variabile livello di dettaglio e completezza: protocolli degli studi, report completi (con i dettagli di tutte le analisi), report pubblicati su riviste biomediche, dataset a livello di partecipanti. Tuttavia, protocolli, report completi e dataset a livello di partecipanti raramente sono disponibili; inoltre i report pubblicati sulle riviste biomediche sono disponibili solo per il 50% degli studi condotti e sono negativamente influenzati dal reporting selettivo

di metodi e risultati. Peraltro, anche quando disponibili, protocolli e report completi forniscono informazioni molto variabili in termini di qualità e spesso incomplete. In assenza di una completa accessibilità a tutte le informazioni ottenute dalla ricerca vengono introdotti numerosi bias, la ricerca e l'assistenza sanitaria vengono influenzate negativamente e si genera una ingente quantità di sprechi. Per migliorare l'accessibilità alla ricerca a livello di sistema sono state formulate le raccomandazioni 12-14.

Raccomandazioni REWARD	Criteri di monitoraggio
<p>12. Istituzioni e finanziatori dovrebbero adottare indicatori di performance per valutare un'adeguata disseminazione della ricerca e il riutilizzo dei dataset originali da parte di ricercatori esterni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutare la percentuale di policy istituzionali e delle agenzie di finanziamento che premiano esplicitamente la disseminazione di protocolli di studio, report e dati a livello di partecipante individuale</li> </ul>
<p>13. Ricercatori, finanziatori, sponsor, enti regolatori, comitati etici e riviste biomediche dovrebbero sviluppare e adottare in maniera sistematica standard internazionali relativi a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• contenuto di protocolli e report completi degli studi</li> <li>• procedure di condivisione dei dati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verificare le modalità con cui i vari stakeholders adottano gli standard internazionali</li> </ul>
<p>14. Finanziatori, sponsor, enti regolatori, comitati etici, riviste biomediche e legislatori dovrebbero sostenere e rafforzare per tutte le tipologie di ricerca sanitaria le policy relative a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• registrazione degli studi</li> <li>• ampia accessibilità a tutte le informazioni</li> <li>• condivisione dei dati a livello di partecipante individuale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutare la percentuale di policy dei vari stakeholders finalizzate a sostenere le attività di disseminazione</li> <li>• Valutare la percentuale di studi registrati e pubblicati per i quali sono disponibili protocolli, report completi e dati a livello di partecipante individuale</li> </ul>

### 5. MIGLIORARE COMPLETEZZA E USABILITÀ DELLA RICERCA<sup>12</sup>

Se il reporting degli studi è inadeguato, il tempo e le risorse investite nella pianificazione, conduzione e analisi della ricerca rappresentano sprechi. Un adeguato reporting della ricerca dovrebbe descrivere chiaramente quali quesiti di ricerca vengono affrontati e perché, cosa è stato fatto, cosa è stato dimostrato, qual è il significato dei risultati ottenuti. Tuttavia, notevoli carenze nel reporting sono state identificate per ciascuno di questi elementi: studi condotti sui report di trial pubblicati mostrano che l'inadeguata descrizione degli interventi rende non replicabili il 40-89% degli studi; i confronti tra protocolli e pubblicazioni finali mostrano che nella maggior parte degli studi almeno un outcome primario è stato modificato, inserito o omesso; i ricercatori raramente inquadrano i risultati dei loro nuovi studi nel contesto di una revisio-

ne sistematica e citano una selezione molto limitata e distorta di rilevanti trial pregressi. Anche se meglio documentato per i trial controllati, il reporting inadeguato riguarda tutti i tipi di studi: ricerca pre-clinica, studi diagnostici, studi epidemiologici, ricerca predittiva, survey, ricerca qualitativa. Per tale ragione sono state elaborate numerose linee guida (CONSORT, STROBE, STARD, etc) finalizzate a migliorare la qualità del reporting, ampiamente sotto-utilizzate. Anche se è auspicabile una migliore comprensione degli articolati processi di conduzione, stesura e pubblicazione della ricerca, è possibile mettere in atto alcune azioni immediate per migliorare completezza e usabilità della ricerca grazie a un reporting ottimale (raccomandazioni 15-17).

Raccomandazioni REWARD	Criteri di monitoraggio
15. Finanziatori ed enti di ricerca devono allineare i criteri di regolamentazione e incentivazione della ricerca al miglioramento della qualità e completezza del reporting	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nel processo di valutazione degli studi (o dei ricercatori) finanziatori ed enti di ricerca dovrebbero considerare l'accessibilità a protocolli, materiali e dati dello studio e il loro utilizzo da parte di altri</li> </ul>
16. Finanziatori e enti di ricerca dovrebbero assumersi la responsabilità di realizzare infrastrutture di reporting, al fine di supportare buone pratiche di reporting e archiviazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finanziatori e enti di ricerca dovrebbero rendicontare regolarmente le spese per le infrastrutture di reporting e archiviazione</li> </ul>
17. Finanziatori, enti di ricerca ed editori dovrebbero migliorare le potenzialità e le capacità di autori e revisori al fine di garantire un reporting completo e di elevata qualità	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I ricercatori dovrebbero utilizzare linee guida per il reporting, registri e archivi cogliendo specifiche opportunità di formazione e training</li> </ul>

### NOTE ALLA VERSIONE ITALIANA

La Fondazione GIMBE ha realizzato la traduzione italiana delle raccomandazioni e del REWARD Statement senza alcun finanziamento istituzionale o commerciale.

### TEAM CHE HA REALIZZATO LA VERSIONE ITALIANA

#### Responsabile scientifico

Antonino Cartabellotta, Fondazione GIMBE

#### Coordinamento editoriale

Marco Mosti, Fondazione GIMBE

#### Traduzione

Elena Cottafava, Fondazione GIMBE

#### Revisione editoriale

Roberto Luceri, Fondazione GIMBE

### BIBLIOGRAFIA

1. Cartabellotta A. Gli sprechi della ricerca biomedica e la crisi dell'Evidence-based Medicine Evidence 2014;6(9): e1000088
2. Altman DG. The scandal of poor medical research. BMJ 1994;308:283-4.
3. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. Lancet 2009;374: 86–89.
4. Goldacre B. Bad pharma: how drug companies mislead doctors and harm patients. London: Fourth Estate, 2012.
5. AllTrials. Disponibile a: [www.alltrials.net](http://www.alltrials.net). Ultimo accesso: 27 maggio 2016.
6. Chalmers I, Glasziou P, Godlee F. Tutti i trial devono essere registrati e tutti i risultati pubblicati Evidence 2013;5: e1000032
7. Macleod MR, Michie S, Roberts I, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. Lancet 2014;383:101-4.
8. Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, et al. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. Lancet 2014;383:156-165.
9. Ioannidis JPA, Greenland S, Hlatky MA, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. Lancet 2014;383:166-75.
10. Al-Shahi Salman R, Beller E, Kagan J, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. Lancet 2014;383:176-85.
11. Chan A-W, Song F, Vickers A, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. Lancet 2014;383:257-66.
12. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. Lancet 2014;267-276.
13. REWARD Alliance. Disponibile a: <http://rewardalliance.net>. Ultimo accesso: 27 maggio 2016.
14. Lancet REWARD (REduce research Waste And Reward Diligence) Campaign. Disponibile a: [www.thelancet.com/campaigns/efficiency](http://www.thelancet.com/campaigns/efficiency). Ultimo accesso: 27 maggio 2016.
15. Moher D, Glasziou P, Chalmers I, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research: who's listening? Lancet 2016;387:1573-86.
16. Kleinert S, Horton R. How should medical science change? Lancet 2014;383:197-8.