

## Evidence-Based Research: le revisioni sistematiche devono sempre informare i nuovi studi primari

Hans Lund<sup>1,2\*</sup>, Klara Brunnhuber<sup>3</sup>, Carsten Juhl<sup>1,4</sup>, Karen Robinson<sup>5</sup>, Marlies Leenaars<sup>6</sup>, Bertil F Dorch<sup>7</sup>, Gro Jamtvedt<sup>2,8</sup>, Monica W Nortvedt<sup>2</sup>, Robin Christensen<sup>9</sup>, Iain Chalmers<sup>10</sup>

<sup>1</sup>SEARCH Research Group, Department of Sports Sciences and Clinical Biomechanics, University of Southern Denmark, Denmark; <sup>2</sup>Centre for Evidence-Based Practice, Bergen University College, Norway; <sup>3</sup>Evidence Centre, BMJ, UK; <sup>4</sup>Department of Rehabilitation, Copenhagen University Hospital, Denmark; <sup>5</sup>Johns Hopkins University, USA; <sup>6</sup>SYRCLE, Central Animal Laboratory, Radboud University Medical Center, The Netherlands; <sup>7</sup>University Library of Southern Denmark, University of Southern Denmark, Denmark; <sup>8</sup>Department for Evidence Synthesis, Norwegian Knowledge Center for the Health Services, Norway; <sup>9</sup>Musculoskeletal Statistics Unit, Parker Institute, Bispebjerg and Frederiksberg Hospital, Denmark; <sup>10</sup>James Lind Initiative, UK

Indipendentemente dal fatto che oggi i ricercatori – come Isaac Newton – si vedano “in piedi sulle spalle dei giganti”, quando pianificano un nuovo studio dovrebbero sempre tenere conto di tutte le conoscenze già disponibili. Benché il problema sia noto già dal 2005<sup>1,2</sup>, numerosi studi dimostrano che i ricercatori non utilizzano ancora metodi sistematici per identificare e fare riferimento a studi precedenti al fine di giustificare la reale necessità di un nuovo studio, o di interpretarne i risultati<sup>3-11</sup>. Il problema riguarda anche studi clinici di elevata qualità pubblicati dalle riviste biomediche più prestigiose<sup>4-12</sup>. Piuttosto, i ricercatori tendono a selezionare gli studi da citare sulla base di preferenze e considerazioni strategiche<sup>13-18</sup>. Il termine *evidence-based research* (EBR) è stato coniato nel 2009 per indicare l'approccio che contrasta questa rilevante fonte di spreco nella ricerca biomedica<sup>19</sup>, oltre che di rischi evitabili per i partecipanti.

Considerata la facilità di accesso ai database elettronici e alle revisioni sistematiche (RS) di elevata qualità – prodotte dalla *Cochrane Collaboration* e da numerosi centri internazionali di sintesi delle evidenze – non esiste più alcuna giustificazione per i ricercatori che non fanno riferimento a RS. Tuttavia, essi continuano imperturbati ad essere opportunistici<sup>13,14</sup>, citando selettivamente gli studi che supportano l'intervento valutato<sup>15-18</sup>. Alcuni finanziatori pubblici hanno già preso specifiche contromisure: ad esempio, i ricercatori che richiedono finanziamenti al *National Institute for Health Research* inglese devono giustificare la loro proposta con una RS delle evidenze disponibili, dimostrando di aver preso in considerazione le conoscenze già note<sup>20</sup>. Tuttavia, la strada da fare è ancora molto lunga.

In questo contesto, un gruppo di ricercatori ha costituito l'EBR Network ([www.ebrnetwork.org](http://www.ebrnetwork.org)) per diffondere la consapevolezza e gestire questo problema che affligge la ricerca sanitaria. L'EBR Network ha l'obiettivo di ridurre gli sprechi nella ricerca promuovendo nuovi studi primari solo quando contemplino RS delle evidenze disponibili, oltre che una efficiente produzione, aggiornamento e diffusione delle RS stesse.

### Key points

- Avviare un nuovo studio primario senza effettuare una revisione sistematica delle evidenze disponibili, oltre ad essere fonte di sprechi, non è etico né scientifico in particolare se la ricerca coinvolge persone o animali.
- Una revisione sistematica delle evidenze rilevanti può aiutare a stabilire se il nuovo studio è realmente necessario.
- Alcuni finanziatori oggi richiedono ai ricercatori di fare riferimento a una revisione sistematica delle evidenze disponibili.
- Gli sprechi nella ricerca possono essere ridotti anche grazie ad una efficiente produzione, aggiornamento e diffusione delle revisioni sistematiche.

### No a nuovi studi primari in assenza di una revisione sistematica delle evidenze disponibili

La metodologia delle RS prevede quesiti di ricerca predefiniti, criteri di inclusione, metodi di ricerca, procedure di selezione, valutazione di qualità, estrazione dei dati e analisi. In assenza di debita motivazione non devono es-

**Citazione.** Lund H, Brunnhuber K, Juhl C et al. Evidence-Based Research: le revisioni sistematiche devono sempre informare i nuovi studi primari. *Evidence* 2017;9(3): e1000164.

**Publicato** 28 marzo 2017

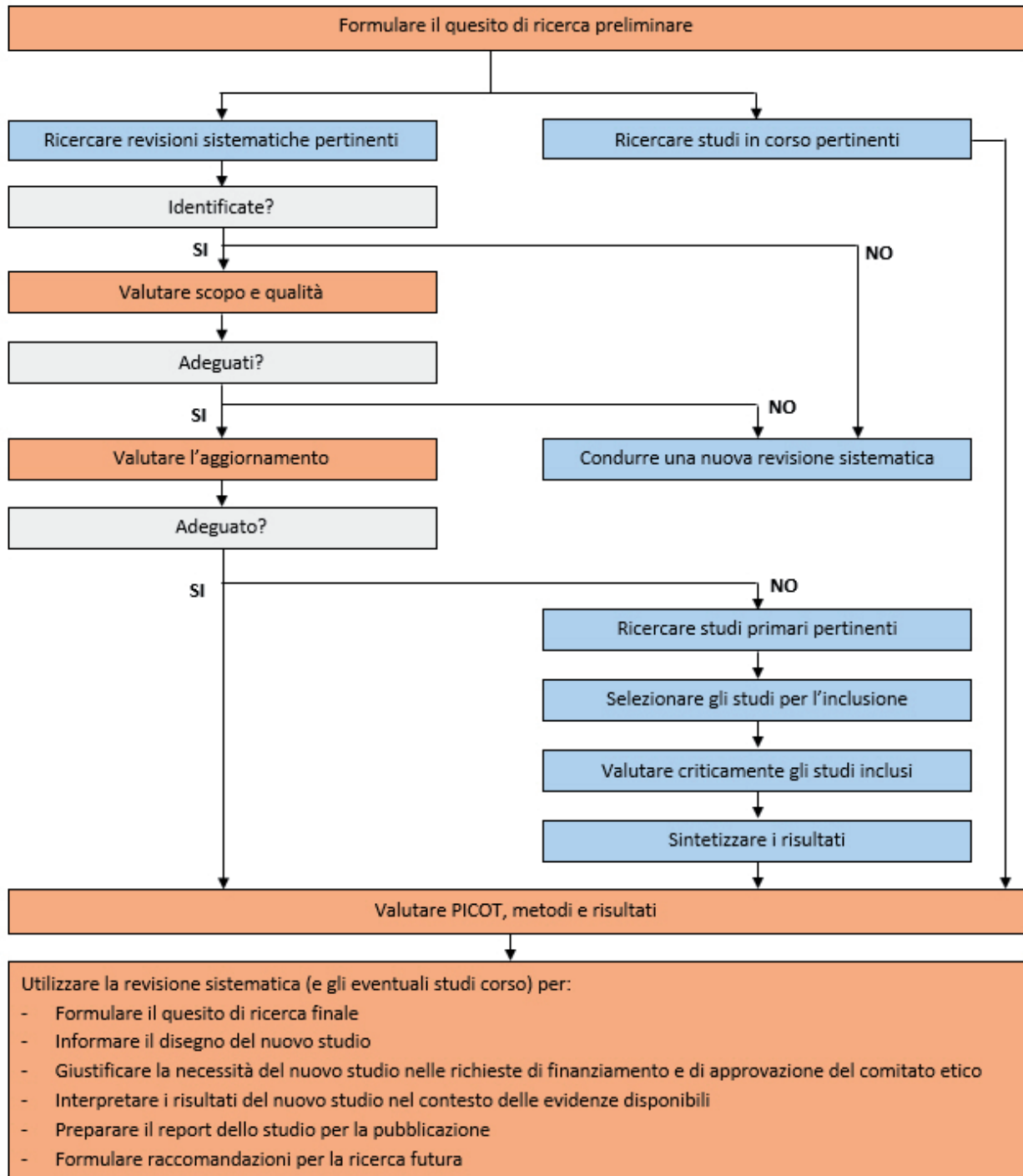
**Copyright.** © 2017 Lund et al. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

**Fonti di finanziamento.** Research Council of Norway, Bergen University College, Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, Musculoskeletal Statistics Unit, Parker Institute (sostenuto dalla Oak Foundation) gruppo di ricerca SEARCH (Synthesis of Evidence and Research) della University of Southern Denmark.

**Conflitti d'interesse.** Gli autori hanno letto e compreso la policy del BMJ sulla dichiarazione dei conflitti di interesse e non hanno conflitti da dichiarare. L'EBR network non accetta finanziamenti dall'industria farmaceutica e biomedicale.

**Provenienza.** Tradotto con permesso da BLund H, Brunnhuber K, Juhl C et al. Towards evidence based research. *BMJ* 2016;355:i5440.

\* E-mail: [hlund@health.sdu.dk](mailto:hlund@health.sdu.dk)



■ Responsabilità dei ricercatori

■ Step che potrebbero essere esternalizzati o eseguiti dai ricercatori, in relazione alle loro skills

PICOT = Dettagli relativi a: Popolazione (P), intervento (I), confronto (C), outcomes (O) e i range temporali (T)

Figura 1. Flow chart per una evidence-based research

sere esclusi gli studi pertinenti e i risultati di ogni studio che contribuiscono alle conclusioni della revisione<sup>21,22</sup>. Di conseguenza, la formazione di base dei ricercatori deve prevedere la piena comprensione della necessità di una RS delle evidenze disponibili<sup>21,23</sup> e la capacità di valutare criticamente, interpretare e utilizzare le RS. Infatti, per ragioni scientifiche, etiche ed economiche le RS recenti di elevata qualità devono essere considerate indispensabili per giustificare la necessità di nuovi studi primari e per informare il loro disegno e l'interpretazione dei risultati<sup>1-24</sup>.

La figura 1 mostra il processo della EBR dal quesito di ricerca preliminare sino alla decisione di procedere con un disegno di studio ottimale. La flow chart mira a supportare i ricercatori e non a contrastarli o pretendere di fornire tutte le risposte. La valutazione sistematica delle evidenze costituisce solo una delle variabili per definire un quesito di ricerca: infatti, i ricercatori possono utilizzare l'esperienza clinica, l'innovazione e le scoperte casuali, così come possono contare sui numerosi spunti che emergono dalle revisioni editoriali di un articolo.

Considerato che il numero delle RS è aumentato vertiginosamente negli ultimi anni<sup>26</sup>, nella maggior parte delle aree i ricercatori dovrebbero essere in grado di identificare almeno una RS pertinente. In ogni caso, anche quando le RS sono disponibili, i ricercatori possono incontrare varie difficoltà: ad esempio, le RS identificate possono essere obsolete o di qualità inadeguata, richiedendo così ulteriore impegno (che necessita di competenze rilevanti, tempo e risorse) prima di avviare lo studio primario. O ancora, la mancanza di indicatori comuni e di definizioni degli studi inclusi potrebbe precludere una sintesi statistica dei risultati, rendendo difficile integrare nuovi risultati. Prendere in considerazione anche gli studi in corso durante la produzione delle RS e quando si pianificano nuovi studi primari rappresenta un'ulteriore sfida dell'EBR. In tal senso, se la registrazione dei nuovi trial clinici è ormai prassi consolidata<sup>27</sup>, non è così per altre tipologie di studi.

### Efficiente produzione, aggiornamento e diffusione delle revisioni sistematiche

La conduzione delle RS consuma risorse e tempo e molti ricercatori non sono adeguatamente formati. L'integrazione delle RS nel contesto della ricerca non sfida i ricercatori ad acquisire le competenze necessarie, ma è utile per garantire che ogni tentativo di accelerare i processi sottostanti non comprometta la qualità della ricerca. Questo richiede modifiche ai curricula formativi, stretta collaborazione tra ricercatori, bibliotecari, specialisti dell'informazione ed esperti informatici, oltre a una finalizzazione degli investimenti per ottimizzare e automatizzare alcuni processi durante la produzione delle RS.

Negli ultimi anni sono state messe in campo diverse iniziative, tra cui la serie di articoli per ridurre gli sprechi

nella ricerca<sup>28-34</sup>, che hanno portato al lancio della campagna REWARD (*Reduce Waste and Reward Diligence*, [www.researchwaste.net](http://www.researchwaste.net)). Altre organizzazioni (es. Cochrane Collaboration<sup>35</sup>) hanno l'obiettivo di condurre, aggiornare e diffondere con la massima efficienza le RS. Dalla consapevolezza che numerosi processi nella produzione di una RS potrebbero essere automatizzati è nata nel 2015 l'*International Collaboration for the Automation of Systematic Reviews*. Sono state sviluppate nuove modalità per la preparazione e l'aggiornamento delle RS, come le *living systematic reviews*<sup>36,37</sup>. Le meta-analisi cumulative e altri metodi sono stati utilizzati per verificare la necessità di avviare nuovi studi<sup>38-41</sup>. Per i ricercatori che pianificano la conduzione di RS esistono software di facile utilizzo ([www.systematicreviewtools.com](http://www.systematicreviewtools.com)). Infine, per evitare duplicazioni e assicurare che tutte le RS vengano pubblicate è possibile registrarle in PROSPERO<sup>42</sup> ([www.crd.york.ac.uk/PROSPERO](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO)) e in SYRCLÉ ([www.syrclé.nl](http://www.syrclé.nl)), registro dedicato alle RS degli studi su animali.

### Le responsabilità nell'evidence-based research

L'EBR Statement definisce le responsabilità di tutti gli stakeholder coinvolti nella ricerca (box). Il ricercatore è responsabile di pianificare e condurre una nuova ricerca solo se adeguatamente informata da tutti gli studi rilevanti sia precedenti sia in corso (figura 1). Ovviamente, non è necessario produrre una nuova RS se ne esistono già di adeguate. Tutti i ricercatori dovrebbero essere in grado di ricercare e valutare criticamente le RS, oltre che di interpretare i risultati del nuovo studio nel contesto di quelli della RS. La produzione e l'aggiornamento delle RS possono essere esternalizzati, anche se sarebbe auspicabile che tutti i ricercatori iniziassero la loro formazione producendo almeno una RS<sup>23</sup>.

È fondamentale che non solo i ricercatori ma tutti gli stakeholder del processo scientifico – pazienti, finanziatori, agenzie regolatorie, comitati etici, editori – riconoscano le proprie responsabilità nell'EBR. Gli sprechi nella ricerca e i danni evitabili per i pazienti potrebbero essere prevenuti finanziando solo gli studi che includono una RS aggiornata. Esigere i riferimenti alle RS che sintetizzano tutti gli studi rilevanti deve diventare un principio guida per tutti coloro che salvaguardano il processo di ricerca, dalla formulazione del quesito sino alla pubblicazione.

Ricercatori senior e formatori devono garantire ai nuovi ricercatori un'adeguata preparazione a condurre *evidence-based research*<sup>23</sup>. Gli specialisti dell'informazione e i bibliotecari hanno un ruolo chiave nell'insegnare agli studenti come effettuare una ricerca sistematica delle RS e nel condurre e pubblicare studi metodologici per migliorare le ricerche bibliografiche.

*Last but not least*, la ricerca e gli adeguati investimenti per automatizzare alcuni processi di conduzione delle RS sono rilevanti per raggiungere e mantenere l'EBR, in

### EVIDENCE-BASED RESEARCH STATEMENT

Avviare uno studio in assenza di RS che mostrano l'esistenza di una reale incertezza, in particolare quando la ricerca coinvolge persone o animali, è non etico e non scientifico e genera sprechi. Ricercatori, finanziatori, enti regolatori, comitati etici, editori, istituzioni di ricerca, formatori e specialisti dell'informazione spesso non utilizzano in maniera sistematica la ricerca precedente quando avviano, finanziano o pubblicano i risultati di nuovi studi. Di seguito definiamo le responsabilità degli stakeholder per raggiungere i due obiettivi dell'EBR: 1. Nessun nuovo studio primario è giustificato in assenza di un'adeguata RS delle evidenze esistenti che ne dimostri la reale necessità. 2. Efficiente produzione, aggiornamento e diffusione delle RS.

#### **OBBIETTIVO 1: Nessun nuovo studio primario è giustificato in assenza di un'adeguata revisione sistematica delle evidenze esistenti che ne dimostri la reale necessità**

##### **Ricercatori**

- Definire le priorità dei quesiti di ricerca dopo aver tenuto conto in maniera sistematica di tutti gli studi rilevanti precedenti e in corso
- Essere in grado di ricercare in maniera efficiente le RS e gli studi in corso rilevanti; in assenza di RS rilevanti e aggiornate, i ricercatori dovrebbero conoscere gli strumenti per preparare e aggiornare la revisione necessaria
- Essere in grado di valutare il rischio di bias nelle RS
- Essere in grado di effettuare una supervisione dei ricercatori junior sull'utilizzo e la conduzione delle RS

##### **Finanziatori della ricerca**

- Valutare se i ricercatori hanno utilizzato RS degli studi disponibili per identificare e informare le priorità di ricerca
- Valutare se i ricercatori hanno dimostrato un adeguato supporto alle loro proposte con riferimento a RS degli studi disponibili
- Valutare se i disegni dei nuovi studi sono stati informati da RS degli studi disponibili

##### **Autorità regolatorie e comitati etici**

- Valutare se i ricercatori hanno dimostrato un adeguato supporto alle loro proposte con riferimento a RS degli studi disponibili (non solo per i trial clinici)
- Valutare se i disegni dei nuovi studi sono stati informati da RS degli studi disponibili

##### **Editori e revisori**

- Valutare se il razionale e il disegno degli studi sono adeguatamente descritti nel contesto delle RS degli studi disponibili
- Valutare se la descrizione degli studi precedenti è sufficiente da permettere l'interpretazione dei risultati degli studi sottomessi nel contesto di tutte le evidenze rilevanti
- Valutare se le proposte di nuovi studi hanno preso in considerazione gli studi precedenti e in corso
- Valutare se le proposte di nuovi studi includono una chiara descrizione di popolazione target, interventi, confronti, outcome e disegni di studi

##### **Formatori**

- Trasmettere la consapevolezza della necessità di un approccio privo di bias per sintetizzare le conoscenze
- Insegnare come ricercare, condurre e utilizzare le RS per la pianificazione e l'interpretazione di nuovi studi

##### **Pazienti**

- Accertarsi che lo studio a cui si è invitati a partecipare sia stato informato da RS delle evidenze disponibili

#### **OBBIETTIVO 2: Efficiente conduzione, aggiornamento e diffusione delle revisioni sistematiche**

##### **Specialisti delle revisioni sistematiche**

- Partecipare a iniziative di ricerca e di sviluppo per: a. migliorare la conduzione e l'aggiornamento delle RS; b. sviluppare i processi automatizzabili della conduzione delle RS; c. creare strumenti per condurre in maniera più efficiente le RS

##### **Bibliotecari e specialisti dell'informazione**

- Favorire lo sviluppo di metodi per migliorare qualità e aggiornamento delle ricerche bibliografiche
- Collaborare alla formazione dei ricercatori per migliorare la ricerca di studi rilevanti
- Partecipare ad attività di ricerca e sviluppo finalizzate a: a. migliorare la produzione e l'aggiornamento delle RS, b. sviluppare i processi automatizzabili nella conduzione delle RS, c. creare strumenti per condurre in maniera più efficiente le RS

##### **Tecnici informatici, programmatori e ingegneri informatici**

- Partecipare ad attività di ricerca e sviluppo finalizzate a: a. migliorare la produzione e l'aggiornamento delle RS; b. sviluppare i processi automatizzabili nella conduzione delle RS; c. creare strumenti per condurre in maniera più efficiente le RS

##### **Finanziatori**

- Sostenere le attività di ricerca e sviluppo finalizzate a: a. migliorare la produzione e l'aggiornamento delle RS; b. sviluppare i processi automatizzabili nella conduzione delle RS; c. creare strumenti per condurre in maniera più efficiente le RS

### **RACCOMANDAZIONI**

- Le istruzioni per gli autori dovrebbero includere tra i requisiti di pubblicazione la disponibilità di evidenze che giustificano lo studio
- Le RS dovrebbero essere riconosciute come attività di ricerca vera e propria equiparata ad altre tipologie di ricerca
- Dovrebbe essere definita, condivisa e diffusa una definizione chiara e univoca di "revisione sistematica di elevata qualità"

quanto il volume crescente della letteratura e l'aumentata complessità degli interventi in studio<sup>26</sup> rendono impossibile gestire il carico di lavoro utilizzando i tradizionali metodi manuali di revisione.

### Invito all'azione

Il compito di identificare e rispondere alle sfide di tutti gli stakeholder può essere affrontato in maniera efficace solo attraverso una collaborazione internazionale. L'EBR Network ha tracciato una roadmap per le pubblicazioni (tra cui una RS dello stato dell'arte e dell'impatto della stessa EBR) al fine di aumentare la consapevolezza delle sfide per i diversi stakeholder (*implication papers*) e per suggerire come gestire le attività previste dall'EBR statement (*how-to papers*). Per ulteriori dettagli: [www.ebrnetwork.org](http://www.ebrnetwork.org).

### Ringraziamenti

Ringraziamo i partecipanti del meeting di Bergen e i membri dell'EBRNetwork per il loro aiuto nella creazione di questo documento. Ringraziamo inoltre per il supporto finanziario il Research Council of Norway, il Bergen University College, il Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, la Musculoskeletal Statistics Unit, il Parker Institute (sostenuto dalla Oak Foundation) e il gruppo di ricerca SEARCH (Synthesis of Evidence and Research) della University of Southern Denmark, per aver reso possibile la creazione di questo statement e dell'EBRNetwork.

### Contributo degli autori

Questo statement è stato elaborato in occasione del meeting inaugurale di Bergen (dicembre 2014), organizzato da MWN, GJ e HL. Tutti gli autori hanno partecipato al meeting e allo sviluppo dell'EBR statement.

### NOTE ALLA VERSIONE ITALIANA

La Fondazione GIMBE ha realizzato la traduzione italiana dell'EBR 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

Corrado Iacono, Comitato Etico Bologna-Imola

#### Revisione editoriale

Elena Cottafava, Fondazione GIMBE

### BIBLIOGRAFIA

1. Young C, Horton R. Putting clinical trials into context. *Lancet* 2005;366:107-8.
2. Chalmers I. Academia's failure to support systematic reviews. *Lancet* 2005;365:469.
3. Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2011;154:50-5.
4. Clarke M, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals: islands in search of continents? *JAMA* 1998;280:280-2.
5. Clarke M, Alderson P, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals. *JAMA* 2002;287:2799-801.
6. Cooper NJ, Jones DR, Sutton AJ. The use of systematic reviews when designing studies. *Clin Trials* 2005;2:260-4.
7. Fergusson D, Glass KC, Hutton B, Shapiro S. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? *Clin Trials* 2005;2:218-29, discussion 229-32.
8. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet* 2010;376:20-1.
9. Sheth U, Simunovic N, Tornetta P 3rd, Einhorn TA, Bhandari M. Poor citation of prior evidence in hip fracture trials. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:2079-86.
10. Habre C, Tramèr MR, Pöpping DM, Elia N. Ability of a meta-analysis to prevent redundant research: systematic review of studies on pain from propofol injection. *BMJ* 2014;348:g5219.
11. Sawin VI, Robinson KA. Biased and inadequate citation of prior research in reports of cardiovascular trials is a continuing source of waste in research. *J Clin Epidemiol* 2016;69:174-8.
12. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Reports of clinical trials should begin and end with up-to-date systematic reviews of other relevant evidence: a status report. *J R Soc Med* 2007;100:187-90.
13. Greenberg SA. How citation distortions create unfounded authority: analysis of a citation network. *BMJ* 2009;339:b2680.
14. Bastiaansen JA, de Vries YA, Munafò MR. Citation distortions in the literature on the serotonin-transporter-linked polymorphic region and amygdala activation. *Biol Psychiatry* 2015;78:e35-6.
15. Thornley C, Watkinson A, Nicholas D, et al. The role of trust and authority in the citation behaviour of researchers. *Information Research* 2015;20: 677.
16. Perino AC, Hoang DD, Holmes TH, et al. Association between success rate and citation count of studies of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: possible evidence of citation bias. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:687-92.
17. Jannot AS, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. *J Clin Epidemiol* 2013;66:296-301.
18. Fiorentino F, Vasilakis C, Treasure T. Clinical reports of pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: a citation network analysis. *Br J Cancer* 2011;104:1085-97.
19. Robinson KA. Use of prior research in the justification and interpretation of clinical trials. Johns Hopkins University, 2009.
20. National Institute for Health Research. Guidance notes for applicants: outline applications. NIHR, 2016.
21. Chalmers I. The lethal consequences of failing to make full

use of all relevant evidence about the effects of medical treatments: the importance of systematic reviews. In: Rothwell PM, ed. *Treating individuals: from randomised trials to personalised medicine*. Lancet, 2007: 37-58.

22. Lund H, Juhl C, Christensen R. Systematic reviews and research waste. *Lancet* 2016;387:123-4.

23. Mahtani KR. All health researchers should begin their training by preparing at least one systematic review. *J R Soc Med* 2016;109:264-8.

24. Kleinert S, Benham L, Collingridge D, Summerskill W, Horton R. Further emphasis on research in context. *Lancet* 2014;384:2176-7.

25. Jefferson T, Deeks J. The use of systematic reviews for editorial peer reviewing: a population approach. In: Godlee F, Jefferson T, eds. *Peer review in health sciences*. BMJ Books, 1999: 224-34.

26. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med* 2010;7:e1000326.

27. Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. *JAMA* 2003;290:516-23.

28. Chalmers I, Glasziou P. Systematic reviews and research waste. *Lancet* 2016;387:122-3.

29. Macleod MR, Michie S, Roberts I, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet* 2014;383:101-4.

30. Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet* 2014;383:166-75.

31. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet* 2014;383:267-76.

32. Chan AW, Song F, Vickers A, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet* 2014;383:257-66.

33. 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.

34. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-9.

35. Starr M, Chalmers I, Clarke M, Oxman AD. The origins, evolution, and future of The Cochrane Database of Systematic Reviews. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25(Suppl 1):182-95.

36. Elliott JH, Turner T, Clavisi O, et al. Living systematic reviews: an emerging opportunity to narrow the evidence-practice gap. *PLoS Med* 2014;11:e1001603.

37. Vandvik PO, Brignardello-Petersen R, Guyatt GH. Living cumulative network meta-analysis to reduce waste in research: A paradigmatic shift for systematic reviews? *BMC Med* 2016;14:59.

38. Clarke M, Brice A, Chalmers I. Accumulating research: a systematic account of how cumulative meta-analyses would have provided knowledge, improved health, reduced harm and saved resources. *PLoS One* 2014;9:e102670.

39. Siebert U, Rochau U, Claxton K. When is enough evidence enough? - Using systematic decision analysis and value-of-information analysis to determine the need for further evidence. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitsw* 2013;107:575-84.

40. Garner P, Hopewell S, Chandler J, et al. Panel for updating guidance for systematic reviews (PUGs). When and how to update systematic reviews: consensus and checklist. *BMJ* 2016;354:i3507.

41. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008;61:64-75.

42. Booth A, Clarke M, Dooley G, et al. The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. *Syst Rev* 2012;1:2.