

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento di Psicologia Generale
Corso di laurea magistrale in Psicologia Clinica



TESI DI LAUREA MAGISTRALE

**Bias di pubblicazione selettiva dei risultati
e coinvolgimento dell'industria farmaceutica
in RCTs sull'efficacia di psichedelici per disturbi mentali.
Una revisione sistematica**

Selective Outcome Reporting Bias and Pharmaceutical Industry Involvement
in RCTs on Psychedelics' Efficacy for Mental Disorders. A Systematic Review

relatrice

prof.ssa IOANA ALINA CRISTEA

laureando

ANDREA BONESSIO matricola 2052212

Anno Accademico 2023/2024

Indice

Abstract	2
1. Introduzione	3
1.1. Psychedelic medicine e Psychedelic-assisted psychotherapy	3
1.1.1. Psilocibina	5
1.1.2. MDMA	10
1.1.3. Esketamina	14
1.1.4. Difficoltà Metodologiche	18
1.2. Selective Outcome Reporting	20
1.2.1. Definizioni	20
1.2.2. Prevalenza e Provvedimenti Legislativi	21
1.2.3. Conseguenze	23
1.2.4. Determinanti e Associazione con la fonte dei finanziamenti	24
1.3. Razionale e Obiettivi della presente ricerca	27
2. Metodi	29
2.1. Database fonte delle informazioni	29
2.2. Criteri di inclusione ed esclusione e selezione delle sperimentazioni	30
2.3. Identificazione delle registrazioni e delle pubblicazioni	31
2.4. Estrazione dei dati	32
2.5. Esiti	32
2.5.1. Classificazione delle registrazioni	33
2.5.2. Identificazione delle discrepanze per gli esiti primari	33
2.5.3. Definizione del coinvolgimento dell'industria	34
2.6. Analisi dei dati	35
3. Risultati	36
3.1. Sperimentazioni selezionate e pubblicazioni identificate	36
3.2. Caratteristiche delle sperimentazioni	38
3.3. Pubblicazione selettiva dei risultati	40
3.3.1. Coinvolgimento dell'industria	41
3.3.2. Descrizione dei singoli casi	42
4. Discussione	47
4.1. Sintesi dei risultati	47
4.2. Limiti della revisione	49
4.3. Implicazioni per la ricerca e le normative future	50
4.4. Conclusioni	52
Bibliografia	54
Appendici	71

Abstract

Introduzione: la pubblicazione selettiva dei risultati (SOR) è il bias nel quale, in base alla natura e la direzione dei risultati ottenuti, solo una parte degli esiti registrati e misurati viene poi effettivamente inclusa nella pubblicazione dello studio; il SOR può portare alla sovrastima dell'efficacia di un trattamento e a sottostimare gli effetti avversi, nelle sperimentazioni e nelle revisioni che le incorporano. La medicina psichedelica, quella branca della psichiatria che studia l'applicazione di molecole psichedeliche come trattamenti per disturbi mentali, è un ambito di ricerca cresciuto esponenzialmente, prossimo ad una svolta decisiva (diverse molecole sono vicine all'approvazione da parte dell'organo legislatore) e potenzialmente molto remunerativo. Obiettivi: esaminare la prevalenza e le tipologie di SOR nelle sperimentazioni riguardo tre delle principali molecole psichedeliche (Esketamina, MDMA e Psilocibina), già approvate o vicine all'approvazione; esaminare, inoltre, l'associazione tra il SOR e il coinvolgimento dell'industria farmaceutica nelle sperimentazioni, e il tasso di pubblicazione delle sperimentazioni.

Metodi: è stata usata una coorte di partenza di sperimentazioni cliniche, registrate su Clinicaltrials.gov entro marzo 2023, riguardanti molecole psichedeliche. Da questa abbiamo selezionato sperimentazioni controllate randomizzate, che valutavano l'efficacia di Esketamina, MDMA o Psilocibina (da sole o in combinazione con un altro intervento), su partecipanti con una diagnosi o sintomi di un disturbo mentale; sono state escluse le sperimentazioni ancora in corso (a luglio 2024) o mai cominciate. Sono poi state identificate le pubblicazioni di questi RCT. Gli esiti dichiarati sul registro Clinicaltrials.gov sono stati comparati con quelli riportati nelle pubblicazioni, ed è stata calcolata la percentuale di sperimentazioni aventi almeno una discrepanza riguardo gli esiti primari. Gli RCT sono stati classificati come aventi coinvolgimento dell'industria diretto o indiretto, ed è stata confrontata la prevalenza di SOR nei due sottogruppi.

Risultati: nel campione selezionato sono stati inclusi 58 RCT. 13 di questi 58 (22.4%) non hanno pubblicato i risultati in alcuna forma; un altro 6.9% solo come comunicati stampa o poster di conferenze, ma non in riviste indicizzate. Di 29 sperimentazioni sono state identificate le pubblicazioni peer-reviewed. 2 non erano valutabili in quanto registrate retrospettivamente o aventi esiti primari non definiti. In 8 delle 27 (29.6%) sperimentazioni valutabili, c'era almeno una discrepanza riguardo gli esiti primari dichiarati su Clinicaltrials.gov e quelli riportati nella pubblicazione: in 2 articoli su 8 è avvenuta una modifica del metodo di valutazione degli esiti, e in tutti gli 8 articoli è avvenuta una modifica delle tempistiche di valutazione. Solo 3 sperimentazioni su 27 sono risultate non avere un coinvolgimento diretto dell'industria; la dimensione estremamente ridotta di questo sottogruppo ha fatto sì che la stima della prevalenza di SOR fosse troppo instabile per permettere un'analisi statistica robusta e attendibile.

Conclusioni: il SOR è un fenomeno presente nella medicina psichedelica, con ripercussioni sulle stime di efficacia dei trattamenti e potenzialmente sulla salute dei pazienti. In questo ambito di ricerca, inoltre, sono pressoché assenti studi in cui l'industria non è direttamente coinvolta, aspetto potenzialmente problematico. Vari provvedimenti vincolanti potrebbero e dovrebbero essere adottati dai legislatori e dagli editori delle riviste per ridurre il bias di SOR.

Capitolo 1 – Introduzione

1.1. Psychedelic medicine e Psychedelic-assisted psychotherapy

I disturbi mentali costituiscono una delle classi di patologie con maggior impatto sulla salute della popolazione a livello globale (GBD Results, 2019): costituiscono infatti la quinta causa di Disability-Adjusted Life Years, una stima congiunta di mortalità prematura e anni di vita passati con una disabilità; nel 2019 una persona su otto (970 milioni a livello globale) aveva un disturbo mentale. I disturbi mentali a prevalenza maggiore sono i disturbi d'ansia e quelli depressivi: i disturbi d'ansia (che fino alla precedente versione del DSM includevano anche il Disturbo da stress post traumatico) hanno una prevalenza del 3,8% e circa 300 milioni di persone nel mondo soffrono di queste patologie, il Disturbo depressivo maggiore (MDD) ha una prevalenza grossomodo analoga e da solo ha un carico economico stimato a 326 miliardi di dollari nei soli Stati Uniti (Arenberg et al., 2021). Sebbene esistano trattamenti efficaci per queste patologie (farmacologici, fisici e psicoterapici), porzioni consistenti dei pazienti non rispondono ai trattamenti esistenti, non ottengono la remissione o non tollerano i loro effetti collaterali (Fava, 2003; Souery et al., 2006; Kelly et al., 2008; Jonas et al., 2013; Steenkamp et al., 2015).

A fronte di tutto ciò appare evidente la necessità di nuovi trattamenti che possano essere efficaci in quei pazienti che non rispondono alle terapie attualmente disponibili. In quest'ottica negli ultimi anni stiamo assistendo al rapido sviluppo della cosiddetta Psychedelic medicine, una branca della psichiatria che studia l'applicazione di molecole psichedeliche come trattamenti per patologie psichiatriche, solitamente (ma non esclusivamente) in aggiunta a percorsi psicoterapici (Psychedelic-assisted psychotherapy). Gli *psichedelici*, anche detti *allucinogeni*, vengono definiti dall'American Psychological Association come “sostanze in grado di produrre un effetto sensoriale (visivo, uditivo, olfattivo, gustativo o tattile) in assenza di uno stimolo reale” e “alterazioni della percezione, della cognizione e dell'umore” (APA Dictionary of Psychology, 2018). Si tratta però della ripresa di una linea di ricerca che ha origini ben più antiche (Nutt, 2019): gli psichedelici estratti dalle piante sono stati usati per millenni, ma la scienza occidentale ci è entrata in contatto a inizio '900 con la sintetizzazione della mescalina e più tardi nel 1945 del LSD. Successivamente durante gli anni '50 e '60 i cosiddetti psichedelici classici (i.e. LSD e psilocibina) furono ampiamente studiati in affiancamento alla psicoterapia, portando alla pubblicazione di più di 1.000 articoli scientifici e resoconti; sebbene questi presentassero importanti difetti metodologici rispetto agli standard

contemporanei, quattro revisioni sistematiche di questi primi studi clinici riportarono tassi di miglioramento decisamente elevati in pazienti affetti da vari disturbi (e.g. depressione, disturbi d'ansia, disturbi di personalità, disfunzioni sessuali, dipendenza da alcol). Negli stessi anni in seno al movimento di controultura negli Stati Uniti l'uso di queste sostanze si diffuse, facendo sì che nel 1970 (Controlled Substances Act, 1970) venissero inserite nell'elenco delle droghe della Tabella I (definite come sostanze prive di un uso medico attualmente accettato e con un elevato potenziale di abuso) e in categorie analoghe nella maggior parte degli altri paesi, e da quel momento la ricerca sugli psichedelici sull'uomo divenne severamente limitata (Nutt et al., 2013).

Circa quaranta anni dopo l'interesse su larga scala per il potenziale terapeutico delle molecole psichedeliche nei disturbi psichiatrici ha iniziato a riemergere. In particolare nell'ultima decina di anni la ricerca al riguardo è cresciuta esponenzialmente, fino ad arrivare, a titolo indicativo, alle più di 350 sperimentazioni cliniche riguardo terapie con psichedelici attualmente registrate su ClinicalTrials.gov, il registro pubblico degli Stati Uniti. Secondo numerosi autori ci troviamo alle soglie di quella che definiscono una vera e propria “rivoluzione” o “nuova era” in psichiatria (Nutt, 2019; Heal et al., 2023; Rhee et al., 2023). A sostegno di questa affermazione viene sottolineato come ormai da alcuni decenni non erano stati scoperti trattamenti farmacologici radicalmente innovativi, mentre le sostanze psichedeliche su cui si sta facendo ricerca sembrerebbero essere efficaci su una serie di patologie (disturbi dell'umore, d'ansia, PTSD, da abuso di sostanze) e di pazienti che non rispondono ai trattamenti convenzionali, e che sarebbero profondamente diverse tanto nei meccanismi d'azione quanto nella posologia.

Inoltre i dati clinici incoraggianti e i passi avanti verso l'approvazione delle molecole da parte della Food and Drug Administration (FDA, l'organo legislatore americano) hanno rassicurato gli investitori, e di conseguenza si è assistito a livelli di investimenti in capitale di rischio senza precedenti (Ruehl et al., 2024): solo nel mese di gennaio 2024 le start-ups del settore hanno raccolto almeno 163 milioni di dollari; più di 50 aziende nel settore psichedelico sono state quotate in borsa negli Stati Uniti ed hanno attualmente una valutazione complessiva di oltre 2 miliardi di dollari, che secondo gli analisti dovrebbe raggiungere i 12 miliardi entro il 2030. Spravato, il primo farmaco psichedelico ad essere stato approvato, è già il prodotto a più alto tasso di crescita di Johnson & Johnson e quest'anno dovrebbe superare il miliardo di dollari di vendite; i ricavi dai farmaci psichedelici in fase di sviluppo, se approvati, potrebbero raggiungere circa 4 miliardi di dollari entro il 2029.

Nei seguenti paragrafi analizziamo più in dettaglio la letteratura riguardo la prima molecola psichedelica ad essere stata approvata come farmaco (Esketamina, commercializzata con il nome di

Spravato) e riguardo quelle che molto probabilmente lo saranno a breve (MDMA e Psilocibina), e le patologie per le quali sono state o probabilmente saranno approvate come trattamento. L'approvazione di un nuovo farmaco per l'immissione sul mercato da parte dell'ente regolatore è la conclusione di un iter lungo circa una decina d'anni che passa per varie fasi. I passaggi di questo processo negli Stati Uniti, sostanzialmente analoghi a quelli in Europa e in Italia, sono in ordine i seguenti (The Drug Development Process, 2018): 1) la ricerca preclinica, in cui viene valutata la sicurezza (i.e. la tossicità) di una molecola promettente prima di testarla sull'uomo, inizialmente negli studi *in vitro* (in provetta con colture cellulari o microrganismi) e poi in quelli *in vivo* (su animali); 2) la ricerca clinica ossia quella condotta sull'uomo, che prevede studi di fase 1 (condotti su meno di 100 soggetti, solitamente sani, e volti a indagare la sicurezza e il dosaggio), studi di fase 2 (varie centinaia di pazienti, indagano efficacia ed effetti collaterali) e studi fase 3 (fino a varie migliaia di pazienti, indagano l'efficacia ed effetti collaterali rari che necessitano di campioni più ampi per manifestarsi); 3) domanda di approvazione del farmaco (New Drug Application). Se questa riceve esito positivo il farmaco può essere immesso sul mercato. È da notare come le implicazioni dell'approvazione di un farmaco da parte della FDA sono globali, in quanto fa aumentare l'interesse e gli investimenti a livello internazionale.

1.1.1. Psilocibina

Farmacodinamica ed Effetti Psicologici

La psilocibina (4-fosforilossi-N,N-dimetiltriptamina) è una molecola appartenente a quelli che vengono definiti psichedelici classici. Il suo principale meccanismo d'azione consiste nel ruolo di agonista parziale che esercita il suo metabolita attivo, la psilocina, sui recettori della serotonina 5-HT_{2A} (da Silva et al., 2022). Vari studi condotti su animali hanno inoltre mostrato come la psilocibina possa accrescere la plasticità neurale guidata dal glutammato, alterando l'espressione di geni promotori della plasticità e aumentando la crescita sinaptica e dendritica (Calder & Hasler, 2023; de Vos et al., 2021).

La psilocibina induce una vasta gamma di effetti che causano alterazioni nelle sfere percettiva, cognitiva e affettiva (Studerus et al., 2011): distorsioni percettive (illusioni, allucinazioni, sinestesie), derealizzazione, stati onirici e percezione distorta del tempo, alterazioni del contenuto del pensiero (pensiero magico, idee insolite o deliri), cambiamenti nel senso di sé, attenzione ed altre funzioni cognitive alterate, facilitazione dei processi immaginativi, euforia e umore positivo con alle volte sbalzi di umore fino a stati ansiosi.

Patologie Target ed Efficacia Clinica

Diverse ricerche hanno evidenziato l'efficacia della somministrazione di psilocibina, solitamente affiancata a supporto psicologico o psicoterapia, nella riduzione dei sintomi depressivi.

Il Disturbo depressivo maggiore (MDD) è il più comune psichiatrico, con una prevalenza del 3,4% a livello globale, circa del 50% più comune nelle donne che negli uomini (GBD Results, 2019). A livello sintomatologico è caratterizzato da umore depresso, riduzione della capacità di provare interesse o piacere, alterazioni cognitive (difficoltà di concentrazione, sensi di colpa e inutilità) e sintomi vegetativi (fatica, insonnia o ipersonnia, iperfagia o diminuzione dell'appetito) (Otte et al., 2016; Belmaker & Agam, 2008). Nei pazienti con MDD sono state riscontrate alterazioni neurali strutturali (e.g. diminuzione del volume dell'ippocampo e della corteccia prefrontale) e funzionali (alterazioni nell'attività e nella connettività del Default Mode Network, Executive Network e del Salience Network); sono state riscontrate inoltre alterazioni dei principali sistemi neurobiologici di risposta allo stress, tra cui l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il sistema immunitario. Il MDD incrementa la probabilità di morire di suicidio di 20 volte rispetto alla popolazione generale, ed è associato ad un aumento del rischio di sviluppare patologie come il diabete mellito, malattie cardiache ed ictus. Le varie linee guida per la pratica clinica propongono trattamenti di prima linea diversificati a seconda dell'intensità del MDD (Davidson, 2010; Kennedy et al., 2016; Depression in adults: treatment and management, 2022): per la depressione lieve i trattamenti raccomandati includono auto-aiuto guidato, attivazione comportamentale, esercizio fisico, psicoterapia di gruppo o individuale; per la depressione moderata psicoterapia individuale, farmacoterapia (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina [SSRIs], inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina [SNRIs], inibitori della ricaptazione di noradrenalina e dopamina [NDRIs]), o una combinazione delle due; per la depressione grave antidepressivi più psicoterapia individuale, antidepressivi più antipsicotici, terapie fisiche (e.g. terapia elettroconvulsivante).

I pazienti non sempre rispondono ai trattamenti antidepressivi: quando i pazienti ottengono una risposta insufficiente ad un adeguato trattamento con antidepressivi la depressione viene definita resistente al trattamento, in inglese Treatment resistant depression (TRD). In letteratura non c'è una definizione univoca riguardo cosa costituisca una "risposta insufficiente" e cosa un "adeguato trattamento" (Gaynes et al., 2020), ma quella più spesso adottata definisce aventi TRD i pazienti che non hanno ottenuto una *risposta a due* diversi cicli di antidepressivi di 6-12 settimane; per *risposta* si intende una diminuzione rilevante della sintomatologia depressiva (solitamente una diminuzione $\geq 50\%$ rispetto alle misure di baseline), concetto diverso dalla *remissione*, ossia la risoluzione completa della sintomatologia (solitamente un punteggio ≤ 7 alla scala Ham-D), anch'essa a volte usata per

definire la TRD (Nierenberg & DeCecco, 2001). Le stime sulla prevalenza della TRD, ovviamente, variano a seconda della definizione adottata: circa il 50% dei pazienti non ottiene una risposta al primo ciclo di antidepressivi e circa il 60% la remissione, mentre quelli che non rispondono anche dopo due diversi cicli sono circa il 35% (Fava, 2003; Rush et al., 2006; Nemeroff, 2007). Più numerosi sono i trattamenti necessari, minori sono i tassi di remissione della fase acuta e maggiori i tassi di ricaduta durante la fase di follow-up (Rush et al., 2006). Tra i fattori predittivi della TRD ci sono la comorbidità con altre patologie psichiatriche (i.e. abuso di sostanze, disturbi d'ansia, caratteristiche psicotiche) o fisiche (e.g. diabete, coronaropatie), ma anche la scarsa tollerabilità del trattamento e la non aderenza allo stesso (Fava, 2003; Nemeroff, 2007; Al-Harbi, 2012). Le strategie di trattamento per i pazienti che non hanno risposto ai trattamenti di prima linea sono svariate, e nonostante vengano discusse in diverse linee guida spesso le raccomandazioni al riguardo sono differenti e non considerano qual era il tipo di terapia di prima linea a non essere stata efficace (MacQueen et al., 2016). Le strategie di trattamento sono le seguenti: ottimizzazione del dosaggio e della durata dell'attuale farmacoterapia; il passaggio ad un altro antidepressivo (switching strategy), dove quello più frequente è da un SSRI/SNRI a un antidepressivo triciclico [TCA] o a un inibitore delle monoamino ossidasi [MAOI], ed alcune meta-analisi hanno mostrato che c'è un modesto ma significativo vantaggio nei tassi di remissione passando da una classe di antidepressivi ad un'altra rispetto al passaggio ad un altro antidepressivo della stessa classe (Papakostas et al., 2007); la combinazione contemporanea di due antidepressivi (combination strategy), strategia che per quanto efficace aumenta il rischio di effetti collaterali; l'aggiunta di un farmaco (augmentation therapy) che da solo non è considerato un farmaco antidepressivo (i.e. litio, triiodotironina e antipsicotici di seconda generazione); il passaggio a o l'aggiunta di psicoterapia; terapie fisiche, quali la terapia elettroconvulsivante, la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva, la stimolazione cerebrale profonda e la stimolazione del nervo vago.

Una recente meta-analisi (Haikazian et al., 2023) ha analizzato i risultati di 9 studi (596 partecipanti totali) riguardo gli effetti antidepressivi di psilocibina affiancata da psicoterapia o supporto psicologico su pazienti affetti da MDD, da TRD o da un tumore maligno potenzialmente letale: la dimensione dell'effetto della psilocibina rispetto ai controlli è risultata essere grande e significativa (differenza media standardizzata [SMD] = 0.78, intervallo di confidenza [CI] al 95 % = [1.06 - 0.51], $P < 0.00001$); la probabilità relativa (RR) di risposta al trattamento era più alta per la psilocibina che per i controlli (RR = 2.63, 95 %CI [1.84 - 3.77], $P < 0.00001$), con un tasso di risposta del 57 % nei soggetti trattati e di 22 % nei controlli, così come la probabilità relativa di remissione (RR = 3.13, 95 %CI [2.22 - 4.41], $P < 0.00001$), del 45 % nei soggetti trattati e di 14 % nei controlli. Un'altra meta-analisi (Li et al., 2022) condotta sui risultati di 7 studi (136 partecipanti totali) che indagavano l'effetto

antidepressivo in pazienti affetti da depressione primaria e depressione secondaria a patologie organiche (i.e. tumori maligni) ha riscontrato una dimensione dell'effetto molto grande (Hedges' $g = 1.29$, 95%CI[1.02 - 1.56], $p < 0.001$); dall'analisi per sub-gruppi è risultato che gli effetti antidepressivi rimanessero elevati anche a lungo termine (>1 month: Hedges' $g = 1.12$, 95%CI [0.86 - 1.39], $p < 0.001$).

Alcuni modelli sono stati proposti come meccanismo esplicativo alla base di questi benefici clinici (Vollenweider & Preller, 2020; Carhart-Harris & Friston, 2019). Diversi studi hanno mostrato come gli psichedelici classici aumentino la connettività funzionale tra il talamo e le aree corticali sensoriali primarie, o detto in altri termini riducano il filtro che il talamo esercita sulle informazioni esteroceettive e enteroceettive (i.e. provenienti dagli organi di senso e dagli stati somatici interni). Al tempo stesso diminuiscono la connettività funzionale tra il talamo e le aree corticali associative, e la connettività tra le stesse aree associative (implicate nell'integrare l'informazione dalle varie aree primarie e quindi nelle funzioni cerebrali superiori, come ad esempio i processi semantici e di attribuzione di significato, legati allo sviluppo delle credenze personali). Gli psichedelici classici come la psilocibina sembrerebbero quindi in grado di aumentare il peso del flusso di informazioni bottom-up e al tempo stesso smorzare l'interpretazione di queste informazioni sulla base dell'attivazione delle credenze di ordine superiore strutturate sulle esperienze precedenti, rendendo così possibile la modifica di credenze eccessivamente rigide alla base di varie forme di psicopatologia.

Effetti Avversi

Una meta-analisi (Simonsson et al., 2023) condotta su sperimentazioni riguardanti l'uso di psilocibina per il MDD ha valutato il rischio di peggioramento dei sintomi: un peggioramento dei sintomi clinicamente significativo si è verificato in una minoranza dei soggetti a cui era stata somministrata psilocibina (~10%, la stessa percentuale che nei soggetti che avevano assunto escitalopram), e in misura minore rispetto ai soggetti nella condizione di lista d'attesa (63.6%). Una revisione sistematica della letteratura (Roscoe & Lozy, 2022) ha esaminato 52 pubblicazioni riguardo psilocibina, trovando che 27 di queste riportavano l'assenza di effetti avversi gravi, una buona tollerabilità della sostanza e globalmente sicurezza nella sua somministrazione su un totale di più di 800 somministrazioni a 550 pazienti, mentre le restanti 25 pubblicazioni non facevano riferimento a questi aspetti; tutti gli effetti avversi riportati erano temporanei e lievi, i più comuni dei quali erano mal di testa, pressione sanguigna elevata, nausea e ansia. Nella revisione di Haikazian sopracitata è stato sottolineato come in generale la psilocibina fosse ben tollerata, con effetti avversi gravi segnalati in 2 studi su 9: in uno (Sloshower et al., 2023) era stato riportato un evento avverso grave, in cui un paziente aveva richiesto un ricovero psichiatrico circa due settimane dopo la sessione con psilocibina a causa di una

manca di miglioramento nei sintomi depressivi. Nell'altro (Goodwin et al., 2022) la prevalenza di eventi avversi gravi verificatisi era maggiore nelle condizioni con 25mg e 10 mg di psilocibina rispetto a quella con 1mg, e quelli più comuni erano ideazione suicidaria e comportamento autolesivo; in tutti e tre i gruppi erano già presenti pazienti con ideazione suicidaria alla visita iniziale, e il numero di partecipanti che hanno mostrato un peggioramento dello stato suicidario dal valore iniziale alla terza settimana è stato di 14% nel gruppo da 25 mg, 17% nel gruppo da 10 mg e 9% nel gruppo da 1 mg; sono stati inoltre riportati comportamenti suicidari in tre pazienti nella condizione di 25mg, tutti i quali avevano però una storia di antecedenti di tali eventi.

Un ulteriore effetto avverso che è stato a volte osservato è lo sviluppo del cosiddetto Disturbo della Percezione Persistente da Allucinogeni (HPPD), ossia il ripresentarsi delle alterazioni percettive presenti nella fase acuta di assunzione della sostanza anche quando questa non è più in circolo (Martinotti et al., 2018); nella popolazione generale ha una bassa prevalenza, che raggiunge circa il 4.0% nelle persone che hanno una storia di uso di allucinogeni. Inoltre, a causa dei sintomi psicotomimetici (i.e. analoghi ai sintomi tipici dei disturbi psicotici) generati dall'assunzione degli psichedelici classici, nella sperimentazioni cliniche con queste sostanze generalmente vengono esclusi i pazienti con una storia personale o familiare di psicosi, con la logica che tali sostanze potrebbero determinare l'insorgere o l'acutizzarsi di un disturbo psicotico; ciononostante alcune ricerche in merito hanno rilevato come l'uso di psichedelici non sia associato ad un aumento del numero di sintomi psicotici sperimentati (Honk et al., 2024). Non sono stati riscontrati casi di HPPD né di psicosi prolungate nelle sperimentazioni cliniche moderne con psichedelici classici (Rucker et al., 2018).

Status Legale

Questi risultati clinici incoraggianti hanno fatto sì che la FDA accordasse alla psilocibina la qualifica di Breakthrough Therapy (Terapia Innovativa) per la TRD nel 2018 e per il MDD nel 2019. Questa designazione permette di “accelerare lo sviluppo e la valutazione di farmaci destinati al trattamento di una patologia grave e le cui prove cliniche preliminari indicano che il farmaco può dimostrare un miglioramento sostanziale rispetto alle terapie disponibili” (Breakthrough Therapy, 2018): le case farmaceutiche proprietarie di una terapia avente tale designazione godono infatti, tra le altre cose, di una maggiore assistenza da parte della FDA nella progettazione dello sviluppo del farmaco; sono inoltre eleggibili per il processo di approvazione accelerata, ossia possono essere approvati già sulla base di un parametro surrogato (e.g. una misurazione di laboratorio, un'immagine radiografica) che si ritiene predica un beneficio clinico, ma non è di per sé una misura del beneficio clinico (Accelerated Approval Program, 2023). Attualmente almeno due case farmaceutiche (COMPASS e Usona) stanno

lavorando con l'organo legislatore americano. Sono in corso due trial di fase 3 (NCT05624268 e NCT05711940, Pathways, 2023) che dovrebbero concludersi rispettivamente nel 2024 e nel 2025.

1.1.2. MDMA

Farmacodinamica e Effetti Psicofisiologici

L'MDMA (3,4-metilendirossimetamfetamina), anche chiamata ecstasy, è una sostanza sintetica derivata dello stimolante metamfetamina e del suo composto di base, l'anfetamina, la cui struttura chimica condivide però alcuni aspetti con la sostanza psichedelica mescalina (Kalant, 2001). Agisce aumentando il rilascio dei neurotrasmettitori monoamminici (serotonina, noradrenalina e, in misura minore, dopamina) dai rispettivi terminali assonici; esercita questo effetto legandosi e bloccando le proteine trasportatrici responsabili della ricaptazione della serotonina e agendo allo stesso modo ma in misura minore sui ricaptatori della dopamina (Iravani et al., 2000). Tra le altre cose l'MDMA provoca anche l'aumento dei livelli dei neurormoni ossitocina e cortisolo, effetto probabilmente mediato dalla suddetta stimolazione dei recettori serotoninici (Feduccia et al., 2019).

L'MDMA produce vari effetti fisici e psicologici: causa gli effetti tipici degli stimolanti, quali un marcato aumento del livello di energia e della resistenza, ritardo della fatica e della sonnolenza, euforia, aumento dell'eccitazione sessuale (Cohen, 1995). Al contempo genera una serie di effetti che hanno fatto sì che l'MDMA e le molecole affini siano state considerate come una categoria a se stante di sostanze denominate entactogeni-empatogeni (Nichols, 2022; Velea, 1999): genera infatti uno stato di benessere, di maggiore socievolezza e estroversione, di maggiore senso di vicinanza agli altri, tolleranza delle loro opinioni e empatia nei loro confronti, promuovendo così comportamenti sociali affiliativi; inoltre può portare a profondi stati di introspezione e a una maggiore compassione verso di se.

Patologie Target ed Efficacia Clinica

Quest'ultima categoria di effetti dell'MDMA ha sollevato interesse per questa molecola da un punto di vista clinico. In particolare è stata riscontrata la sua utilità nel trattamento del Disturbo da Stress Post-Traumatico (PTSD).

Il PTSD è un disturbo psichiatrico che si sviluppa in una parte delle persone che hanno vissuto un evento traumatico (e.g. combattimenti militari, disastri naturali, abusi sessuali), con una prevalenza stimata di 3.9%, circa doppia nelle donne rispetto agli uomini (Koenen et al., 2017; Yehuda et al., 2015). La sintomatologia include ricordi intrusivi, flashback o incubi legati all'evento, evitamento di stimoli che ricordano il trauma, un elevato stato di arousal fisiologico e alterazioni negative dei

processi cognitivi e del tono dell'umore. Gli studi sui meccanismi biologici del PTSD hanno delineato alterazioni nelle regioni cerebrali associate alla paura e alla memoria (i.e. amigdala e ippocampo), nonché cambiamenti nei sistemi ormonali, neurochimici e fisiologici coinvolti nel coordinamento della risposta dell'organismo allo stress. È una patologia invalidante con un impatto negativo sulla qualità della vita quotidiana, portando solitamente a una compromissione del funzionamento psicosociale e delle relazioni interpersonali, del funzionamento lavorativo, a stati depressivi, ad abuso di sostanze e ad alti costi per i servizi sanitari (Feduccia et al., 2019); è inoltre associato a un aumento della morbilità cardio-metabolica (e.g. ipertensione, iperlipidemia, obesità e malattie cardiovascolari), del rischio di suicidio e della mortalità (McFarlane, 2010). I trattamenti prevedono approcci farmacologici (gli SSRI paroxetina e sertralina sono i farmaci approvati dalla FDA) e psicoterapeutici (psicoterapie incentrate sul trauma, come la terapia di esposizione prolungata e la terapia di elaborazione cognitiva) (Watkins et al., 2018); le psicoterapie sono considerate il gold-standard per il PTSD avendo infatti un'efficacia maggiore.

Il trattamento con MDMA viene effettuato in combinazione con sedute psicoterapiche: prevede 3 sedute con MDMA in cui lo stile psicoterapico è tendenzialmente poco direttivo, precedute e seguite da varie sedute senza la sostanza, volte rispettivamente a preparare i pazienti alle sedute con MDMA e a integrare l'esperienza vissuta nelle stesse (A Manual for MDMA-Assisted Therapy in the Treatment of PTSD, 2014). Feduccia e colleghi (2019) hanno analizzato i risultati di 6 RCT di fase 2 (n=103) riguardo la psicoterapia assistita da MDMA per il PTSD: in media il gruppo che riceveva una dose attiva di MDMA rispetto al gruppo di controllo mostrava una riduzione maggiore dei sintomi (rispettivamente con una diminuzione nella Clinician-Administered PTSD Scale [CAPS-5] di -37.8 vs -11.6, $p < 0.001$); la dimensione dell'effetto era grande (d di Cohen tra gruppi = 0.9), ed era maggiore rispetto alla dimensione dell'effetto degli SSRI già approvati per il trattamento del PTSD, di circa due volte rispetto alla paroxetina (d = 0.45-0.56) e di circa tre rispetto alla sertralina (d = 0.31-0.37). L'MDMA ha dimostrato una risposta clinica rapida portando a una riduzione dei sintomi già 3-5 giorni dopo la prima sessione sperimentale, mentre gli SSRI necessitano di almeno 2 settimane di somministrazione giornaliera per produrre effetti tangibili. Inoltre il 52.6% dei pazienti che non aveva risposto a paroxetina e/o sertralina dopo il trattamento con MDMA non soddisfacevano più i criteri per una diagnosi di PTSD. Un RCT (Mitchell et al., 2021) condotto su pazienti con PTSD grave (n=91) ha rilevato come la psicoterapia assistita da MDMA rispetto alla psicoterapia con solo placebo inducesse una riduzione della sintomatologia significativamente maggiore e di grande entità ($P < 0.0001$, d = 0.91), e che diminuisse la compromissione funzionale dei pazienti (misurata tramite la Sheehan Disability Scale [SDS], $P = 0.0116$, d = 0.43). Uno altro RCT dello stesso autore (Mitchell et al., 2023), condotto questa volta su pazienti aventi un PTSD da moderato a grave (n = 104), ha

ottenuto dei risultati analoghi: diminuzione di 23.7 nella scala CAPS-5 per il gruppo MDMA vs 14.8 nel gruppo di controllo ($P < 0.001$, $d = 0.7$), e di 3.3 nella scala SDS per il gruppo MDMA vs 2.1 nei controlli ($P = 0.03$, $d = 0.4$).

Vari meccanismi che possono sottostare a questo aumento nell'efficacia della psicoterapia sono stati ipotizzati. Johansen e Krebs (2009) ne hanno presentati tre: l'aumento di ossitocina indotto dall'MDMA può rafforzare l'alleanza terapeutica; l'attività aumentata nella corteccia prefrontale ventromediale incrementa l'azione inibitoria che questa area esercita sull'amigdala (la regolazione emozionale), riducendone l'attività, provocando una maggiore tolleranza alle esperienze spiacevoli e diminuendo così risposte quali l'evitamento emozionale (ossia permette di rievocare i ricordi traumatici, senza entrare in stati dissociativi o di insensibilità), una delle principali difficoltà nella terapia per il PTSD; anche gli aumentati livelli di norepinefrina e cortisolo sembra possano ridurre l'evitamento e facilitare l'estinzione delle risposte apprese di paura. Sarmanlu e colleghi (2024) sostengono che oltre tramite il potenziamento dell'estinzione delle risposte apprese di paura l'MDMA possa ridurre le risposte apprese interferendo con il processo di riconsolidazione mnemonica.

Effetti Avversi

Una revisione della letteratura riguardo gli effetti avversi dell'MDMA in fase acuta (Gowing et al., 2002) ha rilevato come l'incidenza di eventi gravi sia bassa, e che i principali risultavano essere ipertermia e iponatriemia; l'imprevedibilità di questi effetti avversi e la loro possibile fatalità rende le possibili conseguenze dell'uso di MDMA rilevanti. Gli episodi di ipertermia sono probabilmente dovuti alla concomitanza di una alterazione della normale capacità di regolazione della temperatura corporea con un setting di assunzione della sostanza (e.g. locali notturni, raves) in cui le temperature sono elevate, e in cui lo sforzo fisico dovuto al ballare è intenso e prolungato (ed infatti nonostante l'MDMA venisse già usata in contesti terapeutici negli anni '70 i primi casi di decessi sono stati segnalati a partire dagli anni '90, quando il setting è passato ad essere uno ricreativo). Anche l'iponatriemia (diminuzione della concentrazione sierica di sodio) sembra sia spesso legata all'uso che viene fatto della sostanza, risultando infatti da una combinazione degli effetti antidiuretici dell'MDMA con un consumo eccessivo di acqua. In linea con tutto ciò è il fatto che non ci siano stati decessi o effetti avversi gravi legati all'MDMA in nessuna delle sperimentazioni cliniche condotte sulla molecola (Feduccia et al., 2019).

Per quanto riguarda gli effetti collaterali non gravi verificatisi durante il trattamento, l'MDMA è risultata averne meno rispetto alle attuali terapie farmacologiche per il PTSD paroxetina e sertralina (Feduccia et al., 2019); quelli riportati più frequentemente erano ansia, chiusura o contrazione della mascella, mancanza di appetito, emicrania e affaticamento. A questa minore incidenza di effetti

collaterali contribuisce anche la posologia della terapia con MDMA, che prevede somministrazioni distanziate un mese l'una dall'altra, rispetto alle somministrazioni giornaliere degli SSRIs. Il fatto che la somministrazione avvenga sotto osservazione clinica inoltre fa sì che non ci sia il problema dell'aderenza al trattamento che si ha con le auto-somministrazioni giornaliere degli SSRIs. Rispetto alle attuali terapie con SSRIs la psicoterapia con MDMA è risultata essere meglio tollerata: il tasso di abbandono della terapia nei trial di fase 2 è stato di 6.8% nel trattamento con MDMA, 11.7% per la paroxetina e 28% per la sertralina.

Per quanto riguarda gli effetti avversi a lungo termine i risultati della ricerca non sono completamente conclusivi, come osservano Gouzoulis-Mayfrank e Daumann (2006) in una revisione della letteratura. È stata dimostrata la neurotossicità (i.e. un'alterazione nociva della struttura o della funzione del sistema nervoso) dell'MDMA sugli animali: riduce infatti la densità del trasportatore della serotonina (un marker dell'integrità delle terminazioni assoniche dei neuroni serotonergici) nel prosencefalo di topi e primati non umani (Green et al., 2003). La neurotossicità è dose-dipendente, essendo stata rilevata in seguito a una somministrazione elevata o a somministrazioni moderate molto ravvicinate, ma non in seguito a somministrazioni moderate sufficientemente distanziate nel tempo; sembra inoltre essere dovuta ai radicali liberi prodotti dal metabolismo dell'MDMA più che dalla molecola stessa, ed è più intensa se si verifica ipertermia. Non è sicuro che questi risultati siano generalizzabili all'uomo, anche perché la dose minima necessaria a produrre un effetto neurotossico era di 40 mg/kg complessivi in 4 giorni, decisamente superiore a quella assunta normalmente per uso ricreativo in un weekend. In effetti per quanto riguarda la neurotossicità nell'uomo i risultati sono meno coerenti (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2006; Montgomery & Roberts, 2022). Vari studi condotti con tecniche quali la tomografia a emissione di positroni (PET), la tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT) e l'analisi del liquor hanno evidenziato alterazioni nel sistema serotonergico dei consumatori di MDMA (specialmente tramite la riduzione dei trasportatori della serotonina), anche se a volte con un certo recupero in seguito all'astinenza dalla sostanza. Varie ricerche hanno inoltre rilevato lievi anomalie nel funzionamento psicologico e nelle funzioni neuroendocrine, vegetative e neurocognitive, potenzialmente sequele delle suddette alterazioni del sistema serotonergico; tra queste anomalie il risultato più esteso e costante riguarda dei lievi deficit di memoria. Nonostante ciò questi risultati vanno interpretati con cautela dato che la quasi totalità degli studi in questione sono trasversali (cross-sectional) o retrospettivi, e che la maggior parte dei consumatori di MDMA fa uso al tempo stesso di svariate sostanze e le stesse pasticche di ecstasy contengono spesso sostanze diverse dall'MDMA: almeno in parte questi risultati potrebbero riflettere tratti preesistenti di persone inclini all'uso di droghe, sequele dell'uso di sostanze diverse dall'MDMA o dall'interazione di queste con l'MDMA. L'unico studio prospettico ha rilevato solo segni di una specifica compromissione della

memoria verbale, senza rilevare altri cambiamenti funzionali o strutturali nel cervello (Schilt et al. 2007). Le sperimentazioni controllate randomizzate sulla psicoterapia assistita da MDMA invece non hanno rilevato nessuna compromissione cognitiva.

Status Legale

Sintetizzata per la prima volta nel 1912, tra la fine degli anni 70' e l'inizio degli anni 80' l'MDMA è stata usata da alcuni psichiatri in Nord America e in Europa con fini terapeutici in psicoterapia (NIDA, 2021). Nel 1985 la DEA (Drug Enforcement Administration) la inserì nell'elenco delle droghe della Tabella I, e in quegli stessi anni iniziò a diffondersi l'uso della sostanza a scopo ricreativo. A partire dai primi anni 90' sono iniziati gli studi clinici sull'uomo riguardo l'uso terapeutico della molecola, fino ad arrivare alle sperimentazioni di fase 2; sulla base dei risultati incoraggianti da queste ottenuti (Feduccia et al., 2019) nel 2017 la Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies ha ottenuto la qualifica di Breakthrough Therapy per la psicoterapia assistita da MDMA per il trattamento del PTSD. Questo ha portato agli studi di fase 3 (Mitchell et al., 2021; Mitchell et al., 2023) e alla richiesta di approvazione del farmaco sulla base dei risultati di queste sperimentazioni. La FDA ha risposto che il trattamento, sulla base dei dati presentati fino ad oggi, non può essere approvato, e ha richiesto che venga svolta un'ulteriore sperimentazione di fase 3 per sostenere la sicurezza e l'efficacia della terapia (Lykos Therapeutics Announces Complete Response Letter for Midomafetamine Capsules for PTSD, 2024). Lykos ha risposto sostenendo che molte delle istanze sollevate dal FDA possono essere affrontate con i dati presentati, con i requisiti post-approvazione o riferendosi alla letteratura già esistente, e ha quindi espresso l'intenzione di chiedere un incontro con i funzionari della FDA per riesaminare la decisione e discutere di una nuova richiesta di approvazione.

1.1.3. Esketamina

Farmacodinamica ed Effetti Psicofisiologici

L'esketamina è uno dei due enantiomeri (entità molecolari che sono immagini speculari ciascuna dell'altra) della ketamina (2-O-cloro-fenil-2-metilammino-cicloesano), una aril-cicloalchilammina (Mion & Villeveille, 2013). Il meccanismo d'azione principale della ketamina consiste nell'azione antagonista che esercita sui recettori NMDA del glutammato (McIntyre et al., 2021; Marwaha et al., 2023): l'antagonismo su questi recettori posizionati sui neuroni inibitori GABAergici fa sì che questi neuroni diminuiscano il rilascio di GABA, e quindi diminuisca l'azione inibitoria che essi esercitano sui neuroni glutammatergici, aumentando così il rilascio di glutammato, che a sua volta attiva i recettori AMPA post-sinaptici (recettori che vengono attivati in maniera indipendente

anche da un metabolita della ketamina chiamato idrossinorketamina). La ketamina esercita però i suoi effetti anche tramite altri meccanismi d'azione, avendo una certa affinità anche con i recettori oppioidi e interagendo con i sistemi colinergico e monaminergici.

La ketamina è una molecola analgesico-dissociativa: causa infatti anestesia (con il vantaggio di non comportare un abbassamento della frequenza respiratoria o del battito cardiaco come molti altri anestetici) e per le sue proprietà analgesiche viene usata nelle terapie del dolore (Gao et al., 2016). Causa anche una serie di effetti psicologici dissociativi (quali depersonalizzazione e derealizzazione) e psicotomimetici, di cui parleremo più approfonditamente nel paragrafo sugli effetti collaterali.

Patologie Target ed Efficacia Clinica

L'esketamina e la ketamina hanno dimostrato una rapida efficacia nel trattamento della TRD e MDD con ideazione e comportamento suicidario.

Una meta-analisi di Papoakostas e colleghi (2020) ha analizzato i risultati di cinque sperimentazioni (774 pazienti) sull'efficacia dell'esketamina come trattamento aggiuntivo per la TRD o il MDD con ideazione suicidaria: l'esketamina è risultata significativamente più efficace del placebo per quanto riguarda la variazione del punteggio nella Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, la risposta e la remissione (N = 774, SMD = 0.36, 95% CI [0.24 - 0.49], P < .0001; risposta: RR = 1.40, 95% CI [1.22 - 1.61], P < .0001; remissione: RR = 1.45, 95% CI [1.20 - 1.75], P < .0001). Una meta-analisi di McIntyre e colleghi (2020) ha valutato l'efficacia dell'esketamina e della ketamina amministrata con varie vie di somministrazione (intranasale, endovenosa o orale) in pazienti con TRD, a diverse distanze temporali dalla somministrazione: nel complesso tutte le vie di somministrazione sono risultate efficaci, con dimensioni dell'effetto che andavano da medi a grandi (intravenosa g = 0.41, N = 20, 95% CI [0.26 - 0.55], p < 0.01; intranasale g = 0.67, N = 8, 95%, CI [0.45 - 0.88], p < 0.01; orale g=0.56, N = 3, 95% CI [0.22 - 0.89]); la via di assunzione determina a che distanza dalla somministrazione viene raggiunta l'efficacia massima, rispettivamente entro 24h per quella intranasale (g = 1.25, 95% CI [0.59 - 1.90], p < 0.01), a 2-6 giorni per quella intravenosa (g = 0.95, n = 14, 95% CI [-0.39 - 2.21], p = 0.14), a 21- 28 giorni per quella orale (g = 0.63, n = 2, 95% CI [0.37 - 0.90], p < 0.01), un impiego di tempo per agire maggiore che forse riflette l'accumulo di biodisponibilità. Una meta-analisi di Bahji e colleghi (2021) ha indagato la differenza di efficacia tra l'esketamina e la ketamina racemica (la miscela in rapporto 1:1 dei due opposti enantiomeri) nel trattamento del MDD e delle fasi depressive nel Disturbo bipolare: la ketamina rispetto all'esketamina ha dimostrato maggiori tassi di risposta (RR = 3.01 vs. RR = 1.38) e di remissione (RR = 3.70 vs. RR = 1.47), nonché un minor tasso di abbandono (RR = 0.76 vs. RR = 1.37), e sembrerebbe quindi un trattamento più efficace. Un'altra meta-analisi (Chen et al., 2023) si è focalizzata sugli effetti della

ketamina e dell'esketamina sull'ideazione suicidaria: la ketamina ha dimostrato ridurre significativamente l'ideazione suicidaria, con una grande dimensione dell'effetto nelle 4-6 ore (Cohen's $d = 1.16$, 95% CI [0.50 - 1.81]) e medio-grande nelle 24 ore (Cohen's $d = 0.95$, 95% CI [0.48 - 1.41]); l'esketamina, invece, ha dimostrato ridurre l'ideazione suicidaria con una dimensione dell'effetto medio-piccola nelle 4-6 ore (Cohen's $d = 0.26$, 95% CI [0.09 - 0.44]) e nelle 24 ore (Cohen's $d = 0.30$, 95% CI [0.17 - 0.47]). Una metanalisi di Wang e colleghi (2021) ha prodotto dei risultati analoghi per quanto riguarda l'effetto di riduzione dell'ideazione suicidaria dell'esketamina a brevissimo termine, ma non ha rilevato effetti significativi a 24 ore e 28 giorni post trattamento.

Uno dei vantaggi della ketamina e dell'esketamina è la rapidità d'azione: portano infatti a una riduzione dei sintomi già a poche ore dalla somministrazione, periodo decisamente più breve rispetto alle 3-4 settimane necessarie per l'efficacia degli antidepressivi di prima linea. Un aspetto problematico è la durata dell'effetto antidepressivo, che risulta essere piuttosto breve (Kryst et al., 2020): una singola dose di ketamina si è dimostrata ridurre significativamente i sintomi depressivi fino a 7 giorni, con quasi la totalità dei pazienti hanno avuto una ricaduta entro la seconda settimana dalla somministrazione; dosi ripetute hanno dimostrato una riduzione della sintomatologia almeno fino a 3 settimane, con una buona parte dei pazienti che hanno avuto una ricaduta entro la terza settimana dall'ultima somministrazione (anche se un RCT ha rilevato come dosi ripetute di esketamina intranasale comportassero una riduzione della sintomatologia anche dopo 8 settimane).

L'ipotesi principale riguardo al meccanismo d'azione alla base degli effetti antidepressivi di esketamina e ketamina è che l'attivazione dei recettori AMPA di cui al paragrafo precedente attivi una cascata di reazioni, che porta al rilascio del Fattore neurotrofico cerebrale (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) e all'attivazione del mTOR (bersaglio meccanicistico della rapamicina) (Zanos & Gould, 2018; Duman et al., 2016). Questi portano alla sintesi proteica, e quindi alla genesi e al potenziamento di sinapsi glutammatergiche eccitatorie, nei circuiti mesolimbici e corticali che risultano alterati dalle risposte eccessive di stress nel MDD (ripristinando livelli di attività normali in aree tipicamente alterate nel MDD quali ad esempio la corteccia subgenuale anteriore).

Effetti Avversi

La ketamina e l'esketamina possono indurre vari tipi di effetti collaterali, a livello psichiatrico, neurologico, emodinamico e genitourinario, e probabilmente un certo potenziale d'abuso (McIntyre et al., 2021). Per quanto riguarda gli effetti avversi in fase acuta la ketamina può causare, sia nei soggetti sani che in pazienti con disturbi psicotici (Lahti et al., 2001; Beck et al., 2020), sintomi dissociativi (quali derealizzazione e depersonalizzazione) ed effetti psicotomimetici (e.g. allucinazioni visive, contenuti dell'ideazione bizzarri, disforia) in particolare positivi, che hanno però

carattere transitorio, raggiungendo il picco entro 40 minuti dalla somministrazione e solitamente risolvendosi entro 1-2 ore; la percentuale di pazienti che riferiscono dissociazione diminuisce con la somministrazione successiva. Gli effetti collaterali neurologici più frequenti sono vertigini, sonnolenza e stordimento. Gli effetti avversi emodinamici più comuni sono un aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna, seguiti da palpitazioni, aritmie, dolore toracico e ipotensione, e anche questi generalmente si risolvono nell'arco di 2-4 ore. Circa il 20%-40% dei soggetti che fanno uso di ketamina a scopo ricreativo presenta inoltre sintomi a livello del tratto urinario inferiore (i.e. nicturia, ematuria dolorosa, disuria, urgenza urinaria e incontinenza), che riflettono vari quadri patologici sottostanti (e.g. infiammazione della parete vescicale o distruzione della giunzione neuromuscolare a livello della vescica). Nei soggetti sani mostra un certo potenziale di abuso, comportando effetti di rinforzo soggettivi e compromissione dell'inibizione della risposta (Morgan et al., 2024).

Per quanto riguarda gli effetti avversi a lungo termine, a causa degli effetti psicomimetici sopracitati vige l'assunto che la ketamina possa esacerbare sintomi psicotici in pazienti con disturbi o sintomatologia psicotica, anche se i dati limitati al riguardo presenti in letteratura non supportano questa assunzione (Veraart et al., 2021). Negli studi preclinici su animali sono state evidenziate lesioni eccitotossiche in seguito a esposizioni ripetute alla ketamina, ma l'effetto neurotossico della terapia di mantenimento con ketamina nell'uomo al momento è sconosciuto (McIntyre et al., 2021). Non sono stati riportati deficit cognitivi in seguito a un anno di somministrazione di esketamina intranasale in pazienti con TRD. Per quanto riguarda i sintomi genitourinari sopra citati essi normalmente si risolvono con l'interruzione della terapia, anche se nel 5% dei pazienti possono persistere e progredire. In una sperimentazione di fase 3 che valutava la sicurezza a lungo termine dell'esketamina nella TRD (Wajs et al., 2020) la percentuale dei pazienti che hanno abbandonato il trattamento a causa degli effetti collaterali era del 9.5%. Per quanto riguarda il potenziale d'abuso, durante le fasi di follow-up (fino a 1 anno) delle sperimentazioni cliniche (Wajs et al., 2020; Popova et al., 2019) non sono stati rilevati fenomeni di craving o di insorgenza di abuso di sostanze.

Statuts Legale

La ketamina è stata sintetizzata per la prima volta nel 1962 da Parke-Davis (ora Pfizer) come anestetico (Davey, 2021). Si diffuse anche in ambito ricreazionale e nel 1999 fu inserita dalla DEA nella Tabella III (contenente sostanze con un potenziale di dipendenza fisica e psicologica da moderato a basso). Sempre negli anni 90', in seno a un crescente interesse per l'implicazione di alterazioni della trasmissione glutammatergica nell'insorgenza e nel mantenimento della depressione, fu ipotizzato che una molecola con azione antagonista sui recettori del glutammato potesse avere

proprietà antidepressive. Il primo studio a testare e confermare questa ipotesi fu quello di Berman e colleghi (2000). Due decenni dopo nel marzo 2019 la FDA ha accordato a Janssen Pharmaceuticals (oggi Johnson & Johnson Innovative Medicine) l'approvazione dell'esketamina intranasale (nome commerciale Spravato) in aggiunta ad un antidepressivo convenzionale come trattamento della TRD negli adulti, e l'EMA ha approvato il farmaco a dicembre dello stesso anno (FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression, 2019). Nell'agosto 2020 la FDA ha approvato l'uso dell'esketamina come trattamento per adulti con MDD e ideazione o comportamento suicidario.

1.1.4. Difficoltà Metodologiche

È da notare che riguardo la correttezza metodologica degli studi vari autori sottolineano un problema trasversale alle varie sperimentazioni cliniche nella medicina psichedelica (Burke et al., 2021; Muthukumaraswamy et al., 2021): in questo ambito a causa degli immediati, marcati e facilmente riconoscibili effetti soggettivi delle molecole psichedeliche, è probabile che la procedura di blinding non abbia successo, ossia che i soggetti sperimentali e gli sperimentatori riconoscano a quale gruppo sperimentale sono stati assegnati (i.e. se hanno ricevuto lo psichedelico o il placebo). Di conseguenza è probabile che l'effetto placebo non si distribuisca uniformemente tra i due gruppi come quando la procedura di blinding è efficace, ma che invece i soggetti che hanno ricevuto lo psichedelico abbiano aspettative di un beneficio più elevate dei soggetti nel gruppo di controllo; inoltre, generando gli psichedelici delle reazioni possibilmente riconoscibili da un osservatore esterno, è anche possibile che si generi un bias di valutazione negli sperimentatori. Una revisione della letteratura (Muthukumaraswamy et al., 2021) delle sperimentazioni cliniche sugli psichedelici condotte tra il 1990 e il 2020 ha evidenziato come queste generalmente non riportino una valutazione del successo delle procedure di blinding, né le aspettative pre-sperimentazione. Una altra revisione (Hovmand et al., 2023) condotta su 10 studi su psichedelici classici (i.e. psilocibina, LSD, ayahuasca) ha classificato tutti gli studi tranne uno ad alto rischio di bias. Difatti gli studi generalmente avevano campioni piccoli provenienti da popolazioni prevalentemente bianche e con un alto livello di istruzione, e pochi studi avevano pubblicato i protocolli e i piani delle analisi statistiche. Non sorprendentemente uno degli aspetti che ha pesato di più nel determinare un alto rischio di bias sono state le difficoltà con le procedure di blinding: anche qui infatti gli studi o non avevano effettuato una misurazione del successo del blinding o, nel caso in cui lo avevano fatto, generalmente risultava non aver avuto successo.

Un altro tipo di problema è costituito dal fatto che la maggior parte degli studi sono stati finanziati da gruppi di interesse, fondi provenienti da donazioni e successivamente industrie farmaceutiche, ma

molto meno spesso da fondi pubblici (Bedi et al., 2023). Inizialmente per ottenere il favore dell'opinione pubblica, queste organizzazioni hanno adottato delle intense strategie comunicative sull'effetto di questi interventi, a volte al di là delle effettive prove di efficacia, che probabilmente hanno contribuito a gonfiare le aspettative sulla medicina psichedelica nell'opinione pubblica in generale e nei partecipanti alle ricerche.

Infine un'ulteriore possibile problematica risiede nel fatto che nel campo della medicina psichedelica siano stati usati prevalentemente campioni di convenienza (Bedi et al., 2023), in cui i partecipanti si sono proposti autonomamente per l'arruolamento, cosa che può portare a campioni non rappresentativi della popolazione generale, per esempio attirando soggetti che hanno già avuto precedentemente esperienze positive con gli psichedelici e che sono sostenitori di queste sostanze. Di rilievo a questo proposito il fatto che nelle sperimentazioni di fase 3 per la psicoterapia assistita da MDMA il 32% dei partecipanti aveva riportato di aver già fatto uso di MDMA, una percentuale notevolmente maggiore di quella nella popolazione generale. In questi partecipanti la sensazione di far parte di un "movimento" con impatti potenzialmente rilevanti, come l'approvazione da parte della FDA di un nuovo trattamento rivoluzionario, potrebbe produrre effetti di desiderabilità sociale sulle loro risposte, ad esempio generando ragionamenti del tipo "se non riporto che i miei sintomi sono migliorati la FDA non approverà il trattamento" (Dickinson & Mugianis, 2021).

Alcune di queste problematiche, quali i campioni di convenienza non rappresentativi, sono comuni alla ricerca psichiatrica in generale. Tuttavia, la presenza congiunta e l'interazione di tutti questi fattori può plausibilmente portare a una sovrastima della dimensione dell'effetto dei trattamenti nella medicina psichedelica.

Ciò suggerisce che, in questo ambito di ricerca, sia particolarmente importante prestare attenzione a quei bias che potrebbero ulteriormente aumentare le stime di efficacia (come ad esempio il bias di pubblicazione selettiva dei risultati di cui discuteremo nei prossimi paragrafi).

1.2. Selective Outcome Reporting

1.2.1. Definizioni

Vari tipi di bias possono inficiare la qualità dell'evidenza generata da uno studio. Quando la pubblicazione dei risultati di uno studio è influenzata dalla natura dei risultati ottenuti (e.g. entità, direzione, significatività statistica), si parla di bias di pubblicazione (Reporting Bias). Uno dei processi che può portare ad un bias di pubblicazione è il Selective Outcome Reporting (SOR: pubblicazione selettiva dei risultati/esiti): il processo in cui, in base ai risultati ottenuti, solo una parte delle variabili (i.e. gli esiti) inizialmente registrate e misurate viene poi effettivamente inclusa nella pubblicazione dello studio (Hutton & Williamson, 2000).

Gli esiti, insieme ad una serie di altre informazioni riguardo la progettazione, la conduzione e la gestione della sperimentazione clinica, vengono dichiarati e registrati prima dell'inizio della sperimentazione su database pubblici (la cosiddetta registrazione dello studio, cfr. paragrafo 1.2.2.) e in un documento chiamato Protocollo, contenente anch'esso le suddette informazioni; nella registrazione e nel protocollo di una sperimentazione clinica deve inoltre avvenire la differenziazione degli esiti in primari e secondari, così come la specifica degli strumenti di misura degli esiti e del tempo di valutazione degli stessi. Sebbene una modifica degli esiti nel corso dello studio possa essere legittima, la buona pratica della ricerca definita nelle linee guida internazionali impone che la procedura decisionale, la tempistica della modifica e il motivo della modifica siano chiaramente documentati in una modifica formale del protocollo e nel piano di analisi statistica, e che tali modifiche siano descritte negli articoli pubblicati sullo studio (Evans, 2007; Schulz et al., 2010; Butcher et al., 2022). Se questo non avviene le modifiche apportate agli esiti dopo il compimento delle analisi statistiche costituiscono il bias metodologico che abbiamo definito SOR, in quanto tali modifiche possono essere apportate per ottenere risultati apparentemente positivi laddove l'analisi dell'esito originale non li aveva ottenuti.

Il SOR può avvenire in vari modi (Mathieu et al. 2009; Thomas et Heneghan, 2022):

1. la presentazione selettiva di solo alcuni degli esiti dello studio (e.g non vengono riportati alcuni degli esiti primari, o alcuni degli effetti avversi);
2. l'aggiunta di nuovi esiti;

3. cambiare la classificazione degli esiti (da esiti primari a esiti secondari se i primi non producono risultati significativi, o viceversa);
4. la presentazione selettiva di solo alcuni aspetti di un determinato esito (e.g. un esito viene misurato e analizzato a diversi intervalli temporali ma ne vengono riportati solo alcuni).

1.2.2. Prevalenza e Provvedimenti Legislativi

Una delle prime evidenze della presenza diffusa di SOR è stata fornita da uno studio del 2004 (Chan et al., 2004) che comparava le registrazioni di 102 sperimentazioni approvate tra il 1994 e il 1995 con i rispettivi articoli pubblicati: il 62% degli studi presentava almeno un esito principale che era stato cambiato, introdotto o omesso; gli esiti statisticamente significativi avevano una maggiore probabilità di essere riportati completamente rispetto a quelli non significativi, sia per quanto riguarda i dati di efficacia (odds ratio [OR] = 2.4, 95% CI [1.4 - 4.0]), che di effetti collaterali (OR = 4.7, 95% CI [1.8 - 12.0]); l'86% dei rispondenti all'indagine ha negato l'esistenza di risultati non dichiarati nonostante prove evidenti del contrario. Una revisione sistematica (Dwan et al., 2008) di 5 studi di coorte che indagavano la presenza di SOR ha evidenziato che tra il 40% e il 62% degli studi aveva almeno un esito principale che era stato cambiato, introdotto o omesso; gli autori hanno riscontrato che gli esiti statisticamente significativi avevano maggiori probabilità di essere riportati completamente rispetto a quelli non significativi (intervallo di OR: 2.2 – 4.7). Una revisione sistematica della letteratura (Jones et al., 2015) ha analizzato 27 revisioni che indagavano la presenza di SOR: la revisione ha evidenziando che la percentuale mediana di studi per i quali era stata identificata una discrepanza tra l'esito primario registrato e quello pubblicato era del 31%.

La crescente evidenza di SOR nella ricerca clinica ha contribuito all'emanazione di nuovi provvedimenti atti a garantire una maggiore trasparenza della stessa e aumentare la validità degli studi clinici, diminuendo il SOR e i bias che ne conseguono. Nel 2005 l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), un organismo composto dalle principali riviste biomediche che emette linee guida vincolanti per chi vuole pubblicare in tali riviste, ha richiesto che le sperimentazioni cliniche venissero registrate prima dell'inizio del reclutamento dei partecipanti (De Angelis et al., 2004). Nel 2006 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha avviato una politica che richiede la registrazione delle sperimentazioni nei quali viene testato un trattamento su pazienti o volontari sani, e per implementare questo provvedimento ha sviluppato l'International Clinical Trials Registry Platform, una piattaforma accessibile pubblicamente che fornisce accesso alle informazioni provenienti da diversi registri riguardo sperimentazioni cliniche in corso o completate. L'anno

successivo la FDA ha emanato il FDAAA (Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, 2007), un provvedimento legislativo che impone che le sperimentazioni (riguardo farmaci, prodotti biologici e dispositivi medici) condotte negli USA vengano registrate su ClinicalTrials.gov, il database pubblico implementato dall'organo legislatore americano; per i soggetti che non ottemperano a tale regolamento sono previste pene pecuniarie e il ritiro di eventuali fondi pubblici erogati da parte del National Institute of Health. Allo stesso modo dall'entrata in vigore dell'EU Clinical Trial Regulation i soggetti che intendono avviare una sperimentazione clinica in uno stato dell'Unione Europea o dell'area economica europea devono fare richiesta e registrare lo studio sul Clinical Trials Information System (Clinical Trials Regulation, 2014).

L'introduzione di queste disposizioni legislative è stata piuttosto efficace nel migliorare le pratiche di registrazione delle sperimentazioni cliniche. A tal riguardo ad esempio uno studio (Zou et al., 2018) ha comparato i tassi di sperimentazioni in ambito neuro-psichiatrico che erano state registrate, prima e dopo il FDAAA: le sperimentazioni post-FDAAA avevano più probabilità di essere registrate rispetto a quelle pre-FDAAA (100% vs 64%; $p < 0.001$). Una ricerca di Swanson e colleghi (2021) ha ottenuto risultati analoghi (115 su 117 (98%) vs 24 su 48 (50%); $p < 0.001$). Uno studio di Lamberink e colleghi (2022) ha indagato come fossero cambiati i processi di registrazione delle sperimentazioni cliniche e di modifiche alla registrazione degli esiti principali nell'arco temporale che andava dal 2002 al 2017: la percentuale di RCT registrati prima dell'inizio dello studio è aumentata dallo 0% nel 2002-2004 al 72.6% nel 2016; la percentuale di studi con numero di registrazione è aumentata dallo 0.2% (11 su 4662) nel 2002 al 61.1% nel 2017; la percentuale di trial in cui è stata apportata una modifica alla registrazione degli esiti primari dopo l'inizio del trial è diminuita dal 25.4% nel 2002 al 5.2% nel 2016.

Nonostante ciò la presenza di SOR e del bias di pubblicazione che ne consegue persiste ancora, come evidenziano le seguenti ricerche condotte in merito a periodi successivi alla richiesta dell'ICMJE di registrare i protocolli e al FDAAA. Una ricerca di Chen e colleghi (2019) riguardo articoli pubblicati tra il 2011 e il 2015 ha rilevato come il 33.4% (130 su 389) avesse almeno una discrepanza riguardo l'esito primario rispetto a quanto dichiarato nella registrazione. In ordine di frequenza i tipi di discrepanze riscontrate erano: la non pubblicazione di un esito o il non dichiararlo come primario (66 su 130), l'aggiunta di un nuovo esito primario (40 su 130), tempistica di misurazione diversa (17 su 130), un esito primario pubblicato come secondario (6 su 130), e un esito secondario pubblicato come primario (1 su 130). In ambito psichiatrico uno studio (Scott et al., 2015) ha analizzato articoli pubblicati tra il 2009 e il 2013 nelle cinque principali riviste del settore che aderiscono alle linee guida ICMJE: nel 28.3% delle sperimentazioni registrate prospetticamente e aventi esiti primari chiaramente dichiarati, i risultati venivano riportati nelle pubblicazioni con qualche forma di SOR; i

tipi di discrepanze erano nell'ordine di frequenza la non pubblicazione di un esito principale (52.9% dei casi di SOR), un esito secondario pubblicato come primario (29.4%), l'aggiunta di un nuovo esito (17.7%), tempistica di misurazione diversa (17.7%), un esito primario pubblicato come secondario (17.7%). Un'analisi (Zhang et al., 2017) condotta su 299 RCT di fase III pubblicati nelle principali riviste biomediche (NEJM, The Lancet, JAMA, BMJ) fra il 2012 e il 2015 ha evidenziato che l'8.4% presentava ancora discrepanze tra gli esiti primari presentati nelle pubblicazioni rispetto a quelli dei protocolli; in ordine di frequenza i tipi di discrepanze riscontrate erano una declassazione del esito da primario a secondario (3.7%), l'omissione di un esito primario (3.3%), l'aggiunta di un nuovo esito (2.7%), la riqualificazione di un esito secondario come primario (1.3%), e una tempistica di misurazione diversa (1.3%).

Nel complesso questi risultati suggeriscono che, sebbene i sopracitati cambiamenti legislativi abbiano incrementato la trasparenza nella ricerca biomedica e diminuito in parte la frequenza del SOR, quest'ultimo sia ancora presente, finanche nelle tipologie di sperimentazioni che dovrebbero avere un maggior livello di accuratezza (i.e. RCT di fase III, articoli pubblicati dalle riviste principali).

1.2.3. Conseguenze

Il SOR può inficiare l'attendibilità degli studi in cui avviene e portare a una sovrastima delle misure di efficacia di un trattamento, e provocare gli stessi effetti nelle revisioni che incorporano tali studi.

Uno studio (Kirkham et al., 2010) ha comparato le stime della dimensione dell'effetto riportate in varie meta-analisi della Cochrane Library con le stime ottenute tramite analisi di sensitività (i.e. analisi che stimavano a quanto sarebbe ammontata la dimensione dell'effetto se non ci fosse stato SOR): su 25 revisioni che è stato possibile valutare, la differenza percentuale mediana nella dimensione dell'effetto del trattamento tra l'effetto riportato e l'effetto stimato senza SOR era del 39% (intervallo interquartile 18-67%); delle 42 meta-analisi con risultati statisticamente significativi, il 19% è diventato non significativo dopo la correzione per il SOR e il 26% ha sovrastimato l'effetto del trattamento del 20% o più. Chen e colleghi (2019) hanno rilevato come le sperimentazioni con modifiche dell'esito principale riportavano una dimensione dell'effetto del trattamento del 16% (ratio degli odds ratios, 0.84, 95% CI [0.73 - 0.96]) maggiore rispetto a quelle in cui non c'erano state modifiche dell'esito principale. Turner e colleghi (2022) hanno comparato la dimensione dell'effetto stimata da meta-analisi basate su pubblicazioni di riviste con quella di meta-analisi basate su dati della FDA, per farmaci antidepressivi approvati nel periodo 1987-2002, e per antidepressivi approvati nel periodo 2008-2013: la dimensione dell'effetto dei nuovi antidepressivi basata sui dati FDA era di 0.24 (CI 95% [0.18 - 0.30]), mentre quella basata sulle pubblicazioni era di 0.29 (CI 95% [0.23 -

0.36]), ossia c'era stato un aumento della dimensione dell'effetto presumibilmente dovuta al bias di pubblicazione di 0.05 (da notare come questo aumento fosse inferiore rispetto a quello per gli antidepressivi più vecchi, che era di 0.10).

Oltre a comportare un aumento nella stima dell'efficacia di un trattamento, il SOR può provocare una sottostima degli effetti avversi, risultando così in un profilo di sicurezza apparentemente migliore. A tal proposito de Vries e colleghi (2016) hanno comparato le pubblicazioni di 133 sperimentazioni riguardo antidepressivi di seconda generazione, con dati sulle stesse sperimentazioni ottenuti dalla FDA: il 63% delle pubblicazioni non forniva alcuna informazione sugli effetti avversi gravi, ed un ulteriore 16% ha fornito informazioni incomplete; il 43% degli articoli hanno riportato un numero discordante di effetti avversi gravi rispetto a quello nei dati della FDA, e il 29% non descriveva questi effetti avversi o lo faceva in modo discordante (anche per effetti avversi gravi particolarmente rilevanti come i tentativi di suicidio).

Il SOR può quindi distorcere la percezione del rapporto rischio-benefici di un trattamento, forviare di conseguenza i professionisti della salute e i responsabili delle politiche sanitarie, risultando in ultima analisi in decisioni mediche non ottimali per la salute dei pazienti (Moorthy et al., 2015).

1.2.4. Determinanti e Associazione con la fonte dei finanziamenti

I fattori che determinano il verificarsi di SOR sono svariati (Mitra-Majumdar & Kesselheim, 2022; van der Steen et al., 2018) e includono tra gli altri:

- la preferenza degli autori o delle riviste (reale o percepita dagli autori) per risultati “entusiasmanti” (i.e. dimensioni dell'effetto ampie, risultati statisticamente significativi, esiti positivi);
- pregiudizi e credenze preesistenti degli autori sull'efficacia di un trattamento;
- limiti di spazio imposti dalla rivista;
- mancanze di risorse, tempo o semplice trascuratezza degli autori;
- presenza di bias ideologici in un campo di ricerca e influenza di un paradigma dominante;
- conflitto di interessi economico dovuto alla dipendenza dal finanziatore dello studio, che risulta in una mancanza di libertà accademica.

Quest'ultimo punto si spiega considerando che ovviamente le case farmaceutiche hanno interesse che le loro molecole vengano approvate nella pratica clinica, dato che da questo traggono guadagni economici; e la probabilità dell'adozione nella pratica clinica aumenta con stime di efficacia del

trattamento migliori (ottenibili, ad esempio, tramite SOR). Questo può far sì che vengano esercitate delle pressioni più o meno dirette sui ricercatori e sugli autori, cosa che può portare a vari tipi di bias. A tal proposito, è stato documentato ad esempio che gli studi finanziati da case farmaceutiche rispetto a quelli con altri tipi di finanziamenti hanno: una probabilità maggiore di presentare risultati che favoriscono il trattamento (Lexchin et al., 2003; Amiri et al., 2014; Lundh et al., 2017); una maggiore probabilità di conclusioni favorevoli al trattamento (Lundh et al., 2017); una probabilità minore di riportare effetti avversi di un trattamento statisticamente significativi e di concludere che un trattamento sia nocivo (Bero et al., 2016). E nello specifico, uno studio di Ramagopalan e colleghi (2014) ha rilevato la proporzione di studi in cui avveniva un cambiamento dell'esito principale registrato su Clinicaltrials.gov dopo l'inizio dello studio, e ha evidenziato come negli studi con fondi provenienti dall'industria questi cambiamenti fossero più probabili rispetto a quelli con altri tipi di finanziamenti (OR = 1.37, CI [1.32 – 1.42], P < 0.001). Occorre precisare che questi studi sono correlazionali, e non provano il rapporto causale tra i bias delle sperimentazioni cliniche e l'essere finanziate dalle industrie farmaceutiche.

Studi che forniscono evidenze più solide di questo rapporto causale sono quelli che vengono condotti su dati derivanti da documenti interni alle case farmaceutiche, a cui si è avuto accesso in seguito a contenziosi legali. Per quanto riguarda nello specifico la relazione tra i finanziamenti delle industrie e il SOR, alcuni studi sono di fondamentale importanza: uno è quello di Vedula e colleghi (2009), che hanno avuto accesso a documenti interni di Pfizer e della sua consociata Warner-Lambert (precedentemente Parke-Davis) in seguito a una causa conclusasi con il patteggiamento e l'ammissione di colpa della società rispetto alle accuse di aver promosso illecitamente l'uso di gabapentina per condizioni off-label (estio giuridico in seguito al quale Warner-Lambert ha dovuto pagare 430 milioni di dollari). Gli autori hanno comparato i documenti interni riguardo sperimentazioni cliniche su usi off-label della gabapentina con le pubblicazioni in riviste peer-review delle stesse sperimentazioni: in 8 su 12 delle sperimentazioni che erano state pubblicate l'esito primario nella pubblicazione era diverso da quello definito nel protocollo dei documenti interni; gli studi che avevano ottenuto risultati non significativi ($P \geq 0.05$) per l'esito primario definito nel protocollo dei documenti interni sono stati non riportati per intero o sono stati riportati con un esito primario modificato. Nel 2013 a fronte delle evidenze che dimostravano la presenza del fenomeno di SOR un gruppo internazionale di ricercatori (Doshi et al., 2013) ha avviato un'iniziativa chiamata "restoring invisible and abandoned trials (RIAT)", che invitava i finanziatori e gli sperimentatori di studi non pubblicati o riportati in modo errato a pubblicare gli esiti non riportati o a correggere le pubblicazioni fuorvianti; se i finanziatori e gli sperimentatori non si fossero impegnati a correggere la pubblicazione, i gruppi di ricerca indipendenti erano incoraggiati a pubblicare una rappresentazione

accurata della sperimentazione clinica. Una delle revisioni nell'ambito del RIAT è quella condotta da Le Noury e colleghi (2015), in cui sono stati rianalizzati i dati ottenuti da una causa contro SmithKline Beecham (Keller et al., 2001), riguardo una sperimentazione da loro finanziata in cui veniva valutata l'efficacia di paroxetina e imipramina nel trattamento della depressione maggiore in adolescenti: nell'articolo pubblicato c'erano quattro variabili di esito che non erano state specificate nel protocollo (e che non erano state incluse in nessuno dei vari emendamenti apportati al protocollo), e si trattava delle uniche misure di esito riportate come significative. Rianalizzato usando i dati interni alla compagnia e usando le variabili specificate nel protocollo, né la paroxetina né l'imipramina ad alte dosi risultavano efficaci per la depressione maggiore negli adolescenti, e con entrambi i farmaci si era registrato un aumento degli effetti avversi. Queste due ricerche hanno fornito una prova diretta di una manipolazione ingannevole dei risultati da parte delle case farmaceutiche, messa in atto con l'intento di presentare meglio di quanto in realtà non fosse il loro trattamento.

Bisogna notare come altri tipi di ricerche, anch'esse riguardo il rapporto tra fonte dei finanziamenti e SOR, non hanno sortito risultati che andavano nella stessa direzione dei due studi sopracitati: diversi autori, comparando la prevalenza di SOR in studi finanziati dalle industrie farmaceutiche e biomediche con studi aventi altri tipi di finanziamenti, non hanno riscontrato che il SOR fosse più presente nei primi rispetto ai secondi (Clifford et al., 2002; Jones et al., 2015; Fleming et al., 2015; Lundh et al., 2017; Braakhekke et al., 2017).

1.3. Razionale e Obiettivi della Presente Ricerca

Nei paragrafi precedenti è stato definito il bias di Pubblicazione selettiva dei risultati (SOR), ovvero la pubblicazione di solo alcuni degli esiti inizialmente registrati e misurati, in base alla natura dei risultati ottenuti; è stato evidenziato come esso, nonostante l'obbligo di registrare gli esiti e gli altri dati della sperimentazione prima dell'inizio della stessa, sia un fenomeno ancora presente con una certa prevalenza nella ricerca biomedica.

È stato sottolineato come tali manipolazioni possono essere apportate per ottenere risultati apparentemente positivi laddove l'analisi degli esiti originali non li aveva ottenuti. In merito a questo sono state riportate le ricerche che hanno mostrato come il SOR possa portare alla sovrastima delle misure di efficacia di un trattamento e a sottostimare i suoi effetti avversi, ed influenzare quindi gli organi legislatori nel processo di approvazione dello stesso.

È stato notato infine come il SOR possa essere dovuto al fatto che la sperimentazione sia finanziata dalle industrie farmaceutiche, al loro interesse che il trattamento esaminato sia approvato e al conflitto di interessi che ne deriva nei ricercatori che partecipano alla sperimentazione. A riprova di ciò abbiamo osservato come nella ricerca finanziata dalle industrie farmaceutiche, rispetto a quella con altri tipi di finanziamenti, vi sia in generale una maggiore probabilità di bias e una maggiore probabilità di risultati e di conclusioni favorevoli al trattamento in esame. E nello specifico ci sono evidenze riguardo una maggiore probabilità di modifiche degli esiti primari registrati, e finanche evidenze dirette (derivanti da contenziosi legali) di casi in cui è avvenuta una manipolazione ingannevole degli esiti misurati e dei risultati ottenuti per presentare il trattamento delle industrie come migliore di come in realtà fosse.

È stata inoltre presentata quella branca della psichiatria che studia l'applicazione di molecole psichedeliche come trattamenti per disturbi mentali, da sole o in aggiunta a psicoterapia. Un ambito di ricerca che negli ultimi anni ha visto una crescita esponenziale negli investimenti e nella quantità di studi e che si trova alla soglia di una svolta radicale: difatti sulla scorta delle evidenze piuttosto solide fornite fino ad ora diverse molecole sono giunte agli studi della terza e ultima fase, e le loro prove di efficacia dovranno a breve essere valutate dalla FDA. A questa valutazione seguirà l'eventuale approvazione, adozione nella pratica clinica e vendita sul mercato delle suddette molecole. Un ambito di ricerca che risulta essere quindi potenzialmente molto remunerativo. Evidentemente la probabilità dell'approvazione e di adozione nella pratica clinica aumenta con un miglior rapporto costi-benefici del trattamento (ottenibile ad esempio ad esempio tramite la pubblicazione selettiva dei risultati).

Oltretutto, sono state sottolineate una serie di difficoltà metodologiche proprie della medicina psichedelica che possono portare a una sovrastima dell'efficacia dei trattamenti. Di conseguenza abbiamo evidenziato che, in questo ambito di ricerca, sia particolarmente importate prestare attenzione a quei bias che possono ulteriormente aumentare le stime di efficacia (come ad esempio il SOR).

Queste premesse, considerate congiuntamente, suggeriscono come la medicina psichedelica sia un campo di ricerca rispetto al quale è opportuno indagare la presenza del bias di pubblicazione selettiva dei risultati. Nella presente ricerca condurremmo una revisione sistematica delle sperimentazioni riguardo le tre molecole psichedeliche (Psilocibina, MDMA, Esketamina) già approvate o prossime all'approvazione, e della relativa letteratura scientifica, volta ad indagare la prevalenza di SOR. Per quanto detto sopra ipotizziamo inoltre che nelle sperimentazioni i cui finanziamenti provengono dall'industria farmaceutica la prevalenza di SOR sia maggiore rispetto a quelle con fondi provenienti da altre fonti.

Obiettivi

Relativamente alla letteratura riguardo le molecole sopracitate, gli obiettivi della presente revisione sono:

- 1) Stimare la prevalenza del bias di pubblicazione selettiva dei risultati
- 2) Stimare i tassi di pubblicazione e di non pubblicazione (i.e. studi completati ma senza risultati pubblicati)
- 3) Valutare se il coinvolgimento dell'industria psichedelica sia associato ad un aumento del bias di pubblicazione selettiva dei risultati.

Capitolo 2 – Metodi

Nello svolgimento e nella relazione di questa revisione sistematica sono state seguite le linee guida Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). La revisione fa parte di una ricerca più ampia, che è stata registrata sul registro della piattaforma Open Science Framework in data 10 aprile 2024; per il protocollo di tale ricerca si veda l'Allegato 1.

2.1. Database fonte delle informazioni

Il database a partire dal quale è stata svolta la nostra ricerca è una inception cohort di studi registrati su Clinicaltrials.gov (Naudet et al., 2023). La coorte è disponibile pubblicamente (<https://osf.io/yfv9n>), così come il protocollo per lo sviluppo (la ricerca e la selezione degli studi) della stessa (<https://osf.io/z8tfh>). Le ricerche per lo sviluppo della coorte sono state effettuate nel marzo 2023.

In questa coorte gli autori hanno incluso studi:

- di intervento, ossia studi in cui i partecipanti sono assegnati a gruppi che ricevono un qualche tipo di intervento/trattamento per valutarne l'effetto su esiti di salute, indipendentemente dal design dello studio (vale a dire che la coorte contiene sia studi randomizzati che non, sia controllati che non controllati)
- il cui intervento è la somministrazione di una molecola allucinogena, da sola o in combinazione con un qualsiasi altro intervento terapeutico (e.g. psicoterapia). Per definire quali molecole includere gli autori hanno usato una lista (cfr. Allegato 2) redatta utilizzando le sostanze indicate dal Center for Addiction and Mental Health e dal National Institute on Drug Abuse.
- che riguardano pazienti con un qualsiasi disturbo o problema di salute mentale, popolazioni subcliniche (e.g. depressione lieve) o volontari sani.

2.2. Criteri di inclusione ed esclusione e selezione delle sperimentazioni

Dal database descritto nel paragrafo precedente, sono state incluse le sperimentazioni randomizzate controllate (RCT) con le seguenti caratteristiche:

- che valutano l'esketamina, l'MDMA o la psilocibina, sia da sole che in combinazione con un altro intervento (e.g. psicoterapia)
- in cui l'efficacia delle suddette molecole viene comparata a un altro intervento (gruppo di controllo), sia esso attivo o inattivo, e in cui l'assegnazione ai diversi interventi è randomizzata
- aventi almeno un esito riguardo l'efficacia di un trattamento, sia che si tratti di un esito principale che di uno secondario; sono quindi incluse sperimentazioni di fase 2 o successive, ed escluse quelle di fase 1 (che riguardano il profilo di sicurezza, fattibilità, farmacodinamica, farmacocinetica, o altri aspetti non relativi all'efficacia)
- aventi almeno un esito di efficacia relativo a sintomi o diagnosi di disturbi mentali; saranno considerate ammissibili anche misure generali di distress, funzionamento o psicopatologia.
- che sono concluse, terminate o il cui status non è conosciuto; saranno escluse le sperimentazioni mai cominciate o non ancora concluse

Il processo di selezione delle sperimentazioni è stato portato avanti da due valutatori indipendenti. Per ogni passaggio della selezione le discrepanze tra le selezioni dei due valutatori indipendenti sono state risolte da un terzo.

2.3. Identificazione delle registrazioni e delle pubblicazioni

La presenza di SOR può essere rilevata comparando i dati riportati nell'articolo pubblicato con quelli del protocollo, o alternativamente comparando i dati riportati nell'articolo pubblicato con quelli della registrazione. Entrambe le opzioni sono valide ed entrambe sono state adottate in letteratura (Jones et al., 2015). In questa sede abbiamo scelto di usare i dati presenti nella registrazione (il registro pubblico Clinicaltrials.gov) in quanto questi presentano il vantaggio di essere congelati nel tempo, ossia l'informazione nel registro può essere modificata ma le modifiche e l'informazione precedente la modifica rimangono visibili; nel registro sono consultabili tutte le varie versioni della registrazione che si sono susseguite nel tempo. Questa caratteristica è fondamentale per la trasparenza delle sperimentazioni cliniche e per poter rilevare la presenza di SOR.

Per ogni sperimentazione, sono state quindi cercate la registrazione e ogni pubblicazione riportante i risultati. Il link alla registrazione era già stato estratto da Naudet e colleghi nella corte di partenza. Per identificare le pubblicazioni in cui venivano riportati i risultati è stato:

- 1) In primis controllate quelle elencate nella registrazione della sperimentazione su Clinicaltrials.gov

- 2) Successivamente cercato su PubMed e Google Scholar usando il numero di registrazione (NCT) di Clinicaltrials.gov

Sono state distinte le pubblicazioni peer-reviewed da quelle non peer-reviewed, (quest'ultime includono ad esempio articoli prestampati, abstracts di conferenze, comunicati stampa). Ogni pubblicazione identificata è stata inoltre classificata come primaria (contenente cioè i risultati e le conclusioni riguardo l'esito principale della singola sperimentazione e sull'intero campione) o come secondaria (e.g. interim, post-hoc, analisi di sottogruppi, analisi aggregate quali revisioni e meta-analisi che includono i dati della sperimentazione). Le pubblicazioni non peer-reviewed e quelle secondarie sono state escluse dalle pubblicazioni dalle quali sono stati estratti i dati e su cui è stata svolta l'analisi del bias di SOR.

2.4 Estrazione dei dati

Per ogni sperimentazione, dalle registrazioni su Clinicaltrial.gov, sono stati estratti i seguenti dati:

- Data di caricamento sul registro pubblico delle sperimentazioni, data di inizio del reclutamento dei partecipanti, data di fine
- Esito/i primario/i: definizione, misurazioni e distanze temporali delle stesse, analisi (incluse scelte di scoring o conversione, e.g. dicotomizzazione di valori continui) e qualsiasi cambiamento dell'esito principale dichiarato inizialmente; nel caso di cambiamenti dell'esito principale, sono state estratte informazioni riguardo la natura e la data del cambiamento, annotando se precedeva la data di inizio sperimentazione
- Altri esiti, se nella pubblicazione sono stati riportati come primari
- Caratteristiche della sperimentazione: fase dello studio, popolazione target, intervento e intervento di comparazione (gruppo di controllo), dimensione del campione finale, e se ci fossero risultati riportati su Clinicaltrials.gov
- Status (reclutamento, in corso, terminato, completato)
- Ricercatore principale e organizzazioni di appartenenza
- Finanziamenti (fondi per la sperimentazione e per il ricercatore principale)

Dalle pubblicazioni primarie, sono stati estratti:

- Anno di pubblicazione
- I vari autori dello studio

- Data di inizio sperimentazione (i.e. data di reclutamento del primo paziente, se disponibile)
- Esiti primari
- Altri esiti, se nella registrazione erano stati registrati come primari
- Finanziamenti della sperimentazione
- Conflitto d’interessi (COIs) finanziario e d’altro tipo riportati dagli autori

I dati sono stati estratti dall'ultima versione della registrazione dello studio che precede la data di inizio reclutamento riportata su Clinicaltrials.gov, eccetto per i dati che andavano aggiornati (status dello studio, data di fine, dimensione del campione finale), che sono stati estratti dall’ultima versione.

Alcuni dei dati (popolazione target, intervento e intervento di comparazione, fase dello studio) erano già stati estratti dagli autori della coorte di partenza, e li abbiamo utilizzati per la selezione delle sperimentazioni.

2.5. Esiti

L’esito primario di questa revisione è la proporzione di sperimentazioni, rispetto al numero totale di sperimentazioni che soddisfano i nostri criteri di inclusione e che sono valutabili, aventi almeno una discrepanza per quanto riguarda l’esito primario (per la definizione di discrepanza si veda il paragrafo 2.5.2.).

Gli esiti secondari della revisione sono:

- 1) percentuale di studi aventi più di una discrepanza negli esiti primari
- 2) differenza nella proporzione di SOR tra le sperimentazioni con coinvolgimento dell’industria e quelle con coinvolgimento indiretto
- 3) tasso di non pubblicazione: percentuale di studi indicati come terminati, completati o il cui status è sconosciuto per i quali non è possibile identificare alcuna pubblicazione e per i quali non sono riportati risultati su Clinicaltrials.gov; per tenere conto dei tempi di pubblicazione, verranno considerate solo le sperimentazioni concluse da almeno un anno (aventi data di fine anteriore a luglio 2023).

2.5.1. Classificazione delle registrazioni

Le sperimentazioni sono state classificate come registrate

- prospettivamente se la data di caricamento su Clinicaltrials.gov precede il reclutamento del primo paziente o lo succede a non più di un mese di distanza (questo margine di un mese dalla data di inizio del reclutamento è stato stabilito per tenere conto dei ritardi di elaborazione nel registro pubblico)
- retrospettivamente se la data di caricamento su Clinicaltrials.gov è posteriore all'inizio del reclutamento di più di un mese.

Le sperimentazioni valutate come registrate retrospettivamente sono state escluse dalle sperimentazioni su cui è stata condotta l'analisi riguardo il SOR. Il rationale alla base di questa scelta è il seguente: ovviamente se la sperimentazione viene registrata dopo l'inizio dello studio, anche se fosse avvenuta una selezione degli esiti da pubblicare sulla base dei risultati ottenuti, gli autori possono modificare gli esiti da riportare nella registrazione per farli combaciare con gli esiti pubblicati, prima di caricarla sui registri pubblici. O detto altrimenti, nelle sperimentazioni registrate retrospettivamente non è possibile rilevare SOR se gli autori hanno voluto occultarlo.

2.5.2. Identificazione delle discrepanze per gli esiti primari

Le discrepanze sono state definite come: cambiamenti tra l'ultima versione della registrazione su Clinicaltrials.gov che precede l'inizio del reclutamento dei pazienti (o lo succede a non più di un mese di distanza) e la pubblicazione. Le discrepanze saranno valutate per l'esito primario delle sperimentazioni.

Gli esiti di una sperimentazione possono considerarsi composti da due elementi:

- metodo di valutazione/strumento utilizzato, che comprende qualsiasi scelta di scoring, conversione, dicotomizzazione per la valutazione;
- tempistica della valutazione, ossia in che momento o momenti vengono effettuate le misurazioni dell'esito

La tassonomia qui utilizzata per rilevare le discrepanze tra gli esiti registrati e quelli pubblicati è quella sviluppata da Chan e colleghi (2004), poi affinata in uno studio successivo (Mathieu et al. 2009); nella revisione delle 27 revisioni riguardo la presenza di SOR di cui abbiamo discusso nel

capitolo precedente (Jones et al., 2015), viene infatti indicata come la categorizzazione più comunemente usata in questo tipo di revisioni. Tale categorizzazione definisce come discrepanze i seguenti casi:

- 1) *omissione dell'esito*: l'esito primario registrato non è stato riportato nell'articolo pubblicato
- 2) *aggiunta dell'esito*: nell'articolo pubblicato è stato introdotto un nuovo esito primario
- 3) *declassamento dell'esito*: l'esito primario registrato è stato riportato come esito secondario nell'articolo pubblicato (o non è stato etichettato come nessuno dei due)
- 4) *promozione dell'esito*: un esito registrato come secondario è stato riportato come esito primario nell'articolo pubblicato
- 5) *modifica della tempistica di valutazione*: i tempi di misurazione degli esiti primari registrati e quelli pubblicati sono diversi (*timepoint diverso*), oppure alcuni dei tempi di misurazione registrati non vengono riportati (*omissione di timepoint*)

Una volta effettuata la categorizzazione i casi ambigui o controversi sono stati risolti tramite consenso.

2.5.3. Definizione del coinvolgimento dell'industria

Per ogni sperimentazione il coinvolgimento dell'industria è stato classificato come 1 o 2 o 3, seguendo le seguenti definizioni:

1: la sperimentazione è finanziata dall'azienda produttrice del farmaco, parzialmente o totalmente, anche attraverso la fornitura gratuita di farmaci.

2: uno qualsiasi degli autori elencati nel protocollo, nel SAP o nella pubblicazione è direttamente affiliato (cioè dipendente, proprietario o dichiara di possedere azioni) con il produttore del farmaco.

3: uno qualsiasi degli autori elencati nel protocollo, nel SAP o nella pubblicazione ha altri tipi di conflitto di interesse finanziario con l'industria psichedelica in generale (produttore del farmaco o altri).

Il coinvolgimento dell'industria è stato poi classificato come *diretto* (condizione 1 o 2) o *indiretto* (condizione 3 oppure nessun coinvolgimento dell'industria nella sperimentazione). Una volta effettuata la categorizzazione i casi ambigui o controversi sono stati risolti tramite consenso.

Le informazioni sul coinvolgimento dell'industria sono state estratte dalle seguenti fonti: Clinicaltrials.gov, pubblicazioni (con particolare attenzione alla sezione riguardo i conflitti di

interesse dichiarati), siti web aziendali, e attraverso ricerche sul web riguardo gli sperimentatori principali e gli autori elencati nelle pubblicazioni.

2.6. Analisi dei dati

I dati sono stati sintetizzati in modo descrittivo: come conteggi (il numero di articoli), proporzioni e intervalli di confidenza (calcolati con il metodo di Wilson) per le variabili categoriali; per le variabili quantitative (e.g. numero di partecipanti) sono state calcolate mediana e intervallo interquartile (IQR), indici scelti in quanto le distribuzioni di queste variabili sono risultate essere piuttosto asimmetriche e con diversi outliers. Le varie caratteristiche delle sperimentazioni sono state rappresentate in forma tabellare. Per le analisi statistiche è stato utilizzato il programma R versione 4.4.1..

Per quanto riguarda l'ipotesi che gli studi con il coinvolgimento dell'industria abbiano una maggiore probabilità di presentare il bias di SOR, quest'ultimo è stato ricodificato in modo dicotomico: presente (almeno una discrepanza) vs assente (nessuna discrepanza). Il proposito iniziale era quello di applicare modelli di regressione logistica non aggiustati (bivariati), e poi modelli aggiustati (multivariati) aventi come predittori il coinvolgimento dell'industria e diverse altre variabili (le cosiddette variabili confondenti, e.g. studio condotto in un sito singolo vs multisito), per esaminare il ruolo che queste potevano avere nell'influenzare il fenomeno del SOR. Una volta avvenuta l'estrazione dei dati e la classificazione del coinvolgimento dell'industria in *diretto* e *indiretto*, ci si è però resi conto che il numero di sperimentazioni appartenenti al gruppo *coinvolgimento indiretto* era talmente basso da rendere inapplicabile il modello di regressione logistica (cfr. paragrafo 3.3.1. per ulteriori dettagli al riguardo): con un numero così basso di osservazioni il modello avrebbe infatti avuto dei coefficienti stimati altamente instabili e quindi inaffidabili e problemi di convergenza dell'algoritmo (i.e. il fatto che l'algoritmo non riesce a trovare una soluzione). I modelli di regressione logistica non sono stati quindi eseguiti. Al loro posto, per esaminare la significatività della differenza tra i due gruppi, è stato eseguito un test esatto di Fisher, particolarmente indicato in presenza di campioni piccoli e di una marcata differenza nelle dimensioni dei gruppi. Occorre sottolineare che questo test è esclusivamente in grado di stabilire la significatività di un'associazione tra variabili, e che (a differenza della regressione logistica) non tiene conto del ruolo che altre variabili confondenti potrebbero avere su questa associazione (è un test bivariato).

Capitolo 3 – Risultati

3.1. Sperimentazioni selezionate e pubblicazioni identificate

Nella coorte di partenza Naudet e colleghi avevano identificato 549 sperimentazioni. Di queste 549, 381 sono state escluse in quanto non riguardavano nessuna delle molecole di nostro interesse. Dalle 168 sperimentazioni rimanenti 59 sono state escluse in quanto a gruppo singolo e 2 in quanto l'assegnazione ai vari gruppi non era casuale. Dalle 107 sperimentazioni rimanenti 7 sono state escluse in quanto non indagavano l'efficacia delle molecole in pazienti con sintomi psichiatrici, ma erano studi di fase 1 su volontari sani. Da queste 100 sperimentazioni sono state escluse quelle che (a luglio 2024) non erano ancora concluse o mai cominciate: quelle che devono ancora iniziare il reclutamento dei partecipanti, quelle il cui reclutamento è ancora in corso, quelle in cui i partecipanti stanno ricevendo un intervento o stanno venendo esaminati, quelle ritirate prima di cominciare. Sono rimaste quindi 58 sperimentazioni aventi lo stato di completata (i.e. si è conclusa normalmente e i partecipanti non vengono più esaminati o trattati), terminata (i.e. è stata interrotta anticipatamente e non riprenderà), o il cui stato era sconosciuto (i.e. ha superato la data di fine prevista e lo status non è stato aggiornato negli ultimi 2 anni). Queste 58 sono le sperimentazioni che hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Vedi la Figura 1 per il diagramma di flusso del processo di selezione.

Per queste 58 sperimentazioni sono state cercate le pubblicazioni riportanti i risultati (luglio 2024): sono state identificate

- per 4 sperimentazioni (6.9%), intervallo di confidenza al 95% (CI) [2.7 – 16.4], solo pubblicazioni dei risultati sotto forma di comunicati stampa o di poster presentati a congressi
- 29 pubblicazioni primarie peer-reviewed

Le coppie registrazione-pubblicazione individuate sono dunque 29.

Le sperimentazioni per cui non è stata trovata una pubblicazione sono 25. Per 6 di queste 25 però, i risultati erano stati presentati su Clinicaltrials.gov. Dunque per 19 sperimentazioni non è stato possibile indentificare i risultati; di queste 19, 6 erano concluse da meno di un anno e non sono quindi state considerate. Quindi 13 sperimentazioni su 58 (22.4%), CI [13.6 - 34.7] non hanno pubblicato i risultati in alcuna forma; questo costituisce uno degli esiti secondari della presente revisione. Per quanto riguarda lo status di queste 13, 5 erano state completate, 1 era terminata anticipatamente, e di 7 lo status era sconosciuto (con date di fine stimata comprese tra il 2021 e il 2023).

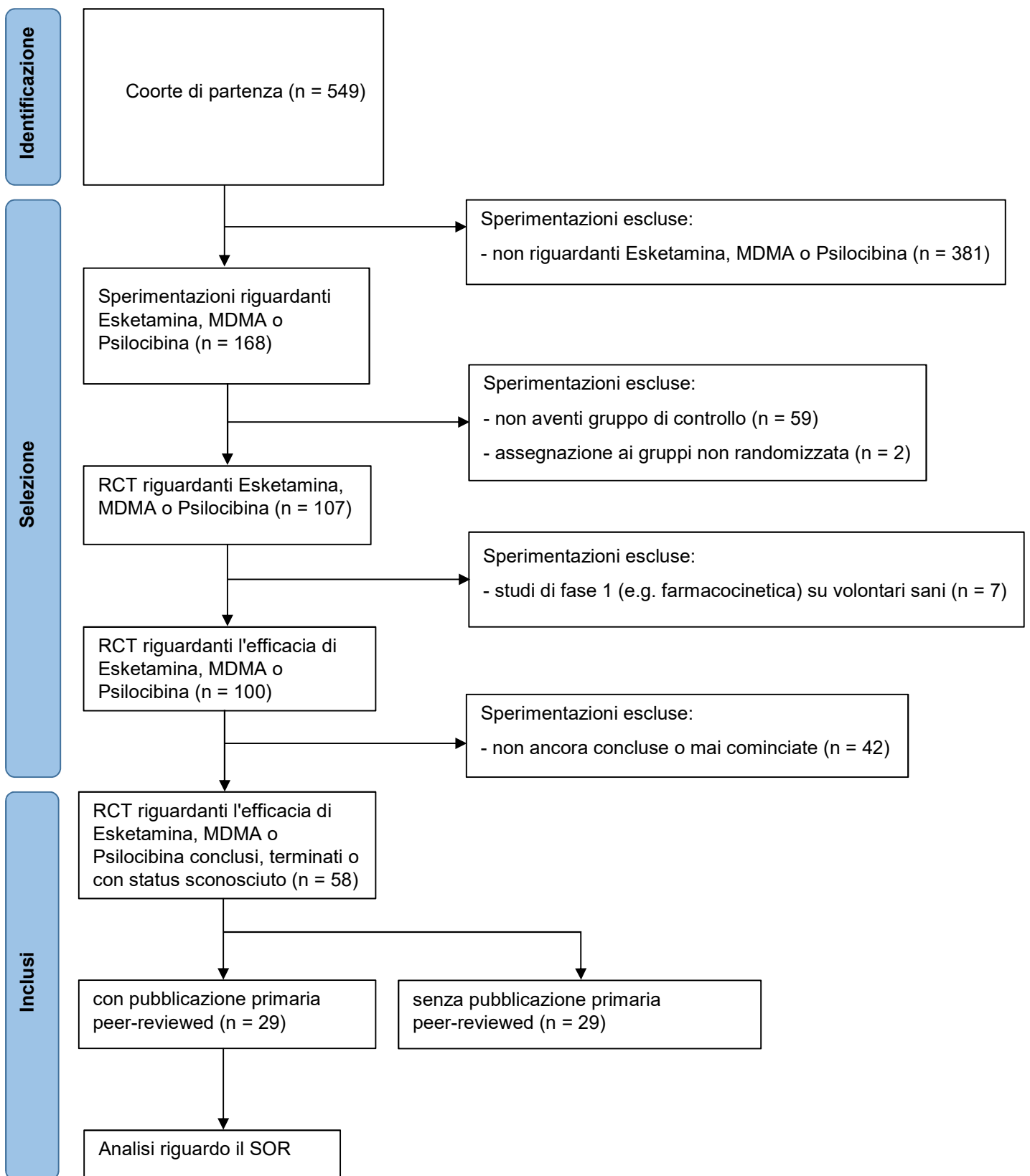


Figura 1: diagramma di flusso del processo di selezione delle sperimentazioni incluse nella revisione

3.2. Caratteristiche delle sperimentazioni

La Tabella 1 riporta le caratteristiche delle 58 sperimentazioni incluse nella revisione, e delle 29 per le quali è stata individuata una pubblicazione (Griffiths, 2007; Johnson, 2008; Northern Stockholm Psychiatry, 2021; Inamdar, 2022; de Wit, 2019; University of Chicago, 2022; Mithoefer, 2004; Halpern, 2007; Oehen, 2006; Kotler, 2007; Mithoefer, 2010; Kotler, 2013; d'Otalora, 2013; Pacey, 2014; Grob, 2014; Hendricks, 2015; Bogenschutz, 2014; Wolfson, 2015; Griffiths, 2017; University of Helsinki, 2018; Nutt, 2019; Mithoefer, 2018; University of Zurich, 2019; COMPASS Pathways, 2019; Usona Institute, 2019; Yazar-Klosinski, 2020; Preller, 2020; Rucker, 2020; Janssen Research & Development, 2016; Janssen Research & Development, 2016; Du, 2020; Janssen Research & Development, 2012; Janssen Research & Development, 2014; Janssen Research & Development, 2014; Janssen Research & Development, 2015; Janssen Research & Development, 2015; Janssen Research & Development, 2015; Janssen Research & Development, 2015; Janssen Research & Development, 2015; Janssen Pharmaceutical K.K., 2016; Janssen Research & Development, 2017; Janssen Research & Development, 2017; Janssen Research & Development, 2017; Janssen Research & Development, 2018; Wang, 2020; Celon Pharma SA, 2019; Celon Pharma SA, 2019; Clexio Biosciences Ltd., 2019; Janssen-Cilag International NV, 2020; Wang, 2020; Janssen Research & Development, 2020; Qiao, 2021; First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 2021; Pezawas et al., 2021; Peking University, 2021; Yu, 2021; Wu, 2021; Chue, 2022; Wang, 2022).

Una metà delle sperimentazioni riguarda esketamina, e la restante metà in egual misura MDMA e psilocibina. I disturbi indagati sono prevalentemente depressione maggiore (63.8%) e disturbo da stress post traumatico (15.6%). I trattamenti in esame vengono comparati nel 43.1% dei casi a un intervento attivo e nel 46.6% a placebo. La quasi totalità delle sperimentazioni (89.7%) è strutturata a gruppi paralleli. La maggior parte è stata condotta negli Stati Uniti (36.2%), in Cina (15.5%) o in diversi paesi allo stesso tempo (20.7%). La maggior parte di esse è stata regolarmente completata (77.6%), nella metà dei casi in una data che va dal 2017 al 2022; l'inizio del reclutamento dei partecipanti è invece compreso tra il 2014 e il 2020 per il 50% delle sperimentazioni. Il valore mediano della dimensione del campione dei partecipanti effettivamente reclutati è di 80 partecipanti.

Nel sottogruppo degli RCT pubblicati, le proporzioni delle variabili descritte sopra sono sostanzialmente analoghe. La proporzione di RCT condotti in Cina è minore (3.5%) e maggiore quella degli RCT multi-sito (34.5%). La numerosità del campione di partecipanti è tendenzialmente maggiore (mediana 100), e il valore mediano delle date di inizio e completamento sono antecedenti di alcuni anni (rispettivamente 2015 vs 2018, e 2018 vs 2021).

Tabella 1: caratteristiche (descritte con conteggi e proporzioni) del totale degli RCT inclusi e di quelli aventi una pubblicazione.

	Totale RCT (n = 58)	RCT pubblicati (n = 29)
Caratteristica; n° (percentuale)		
Molecola		
Esketamina	30 (51.7%)	14 (48.3%)
MDMA	14 (24.1%)	8 (27.6%)
Psilocibina	14 (24.1%)	7 (24.2%)
Disturbo		
abuso di sostanze	6 (10.3%)	1 (3.5%)
disturbi d'ansia	4 (6.9%)	2 (6.9%)
autismo	1 (1.7%)	0
depressione maggiore	37 (63.8%)	20 (69.0%)
disturbo bipolare	1 (1.7%)	0
PTSD	9 (15.6%)	6 (20.7%)
Comparatore		
attivo	25 (43.1%)	10 (34.5%)
placebo	27 (46.6%)	15 (51.7%)
attivo e placebo	6 (10.3%)	4 (13.8%)
Modello di intervento		
crossover	5 (8.6%)	2 (6.9%)
fattoriale	1 (1.7%)	0
gruppi paralleli	52 (89.7%)	27 (93.1%)
Paese		
Austria	1 (1.7%)	0
Canada	2 (3.5%)	0
Cina	9 (15.5%)	1 (3.5%)
Finlandia	1 (1.7%)	0
Giappone	1 (1.7%)	1 (3.5%)
Israele	2 (3.5%)	0
Paesi Bassi	1 (1.7%)	1 (3.5%)
Polonia	2 (3.5%)	0
Regno Unito	2 (3.5%)	1 (3.5%)
Svezia	1 (1.7%)	0
Svizzera	3 (5.2%)	2 (6.9%)
Stati Uniti	21 (36.2%)	13 (44.8%)
Multi-sito	12 (20.7%)	10 (34.5%)
Status		
completato	45 (77.6%)	28 (96.6%)
sconosciuto	9 (15.5%)	1 (3.5%)
terminato	4 (6.9%)	0
Caratteristica; mediana [IQR]		
Numero di partecipanti	80 [31.25 - 189.00]	100 [29.00 - 230.00]
Data di inizio	2018 [2014 - 2020]	2015 [2014 - 2018]
Data di fine	2021 [2017 - 2022]	2018 [2017 - 2021]

3.3. Pubblicazione selettiva dei risultati

L'analisi riguardo il bias di SOR è stata condotta sulle 29 sperimentazioni per le quali è stata individuata una pubblicazione riportante i risultati. I dati al riguardo sono riportati nella Tabella 2 e nella Tabella 3.

Di queste 29 sperimentazioni una (Mithoefer, 2004) è risultata essere stata registrata retrospettivamente (ossia dopo l'inizio dello studio); per le ragioni spiegate nel paragrafo 2.5.1. la sperimentazione è quindi stata eliminata dal gruppo di quelle su cui sono state condotte le analisi. Un'altra sperimentazione (Bogenschutz, 2014) non riportava nella registrazione una descrizione sufficiente dell'esito primario (nello specifico non è stato definito nessuno strumento per misurare l'esito); anche questa è stata eliminata dalle sperimentazioni analizzabili. Le coppie registrazioni-pubblicazioni valutabili sono quindi risultate essere 27.

L'esito primario della nostra revisione è la proporzione di articoli con almeno una discrepanza riguardo l'esito primario: 8 su 27 (29.6%), CI [15.9 - 48.5] degli articoli analizzati riportavano un esito primario differente in almeno un aspetto rispetto a quello dichiarato nella registrazione. Sono state rilevate discrepanze appartenenti tutte le categorie precedentemente descritte: 1 articolo su 27 (3.7%), CI [0.7 - 19.0] non riportava un esito dichiarato nella registrazione, 1 riportava un esito che non era stato registrato, 1 riportava come secondario un esito registrato come primario, 1 riportava come primario un esito registrato come secondario, 5 articoli (18.5%), CI [8.2 - 36.7] riportavano dei tempi di misurazione diversi da quelli registrati, e 3 articoli (11.1%), CI [3.9 - 28.1] non riportavano uno o più dei tempi di valutazione registrati.

Uno degli esiti secondari di questa revisione è la proporzione di articoli con più di una discrepanza riguardo l'esito primario: 2 su 27 (7.4%), CI [2.1 - 23.4] degli articoli analizzati riportavano un esito primario differente in più di un aspetto rispetto a quello dichiarato nella registrazione.

Tabella 2: proporzione di coppie RCT-pubblicazione valutabili in cui è stato riscontrato SOR (rispetto al totale degli RCT analizzati, rispetto a quelli con coinvolgimento diretto dell'industria e rispetto a quelli con coinvolgimento indiretto) e sponsor degli RCT analizzati.

	Numero di coppie registrazione - articolo		
	Totale (n = 29)	Coinvolgimento industria diretto (n = 25)	Coinvolgimento industria indiretto (n = 4)
Sperimentazioni registrate retrospettivamente	1	1	0
Sperimentazioni con insufficiente definizione dell'esito primario	1	0	1
Coppie registrazione-articolo valutabili	27	24	3
Articoli con almeno una discrepanza per l'esito primario	8/27	7/24	1/3
omissione dell'esito	1/27	1/24	0/3
aggiunta dell'esito	1/27	1/24	0/3
declassamento dell'esito	1/27	0/24	1/3
promozione dell'esito	1/27	1/24	0/3
timepoint diverso	5/27	4/24	1/3
omissione di timepoint	3/27	3/24	0/3
Articoli con più di una discrepanza per l'esito primario	2/27	1/24	1/3
Sponsor			
COMPASS Pathways		1	
Imperial College London		1	
Janssen Pharmaceutical K.K.		1	
Janssen Research & Development, LLC		11	
Janssen-Cilag International NV		1	
Johns Hopkins University		2	
Lykos Therapeutics		7	
Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies		1	
NYU Langone Health		1	
Peking University First Hospital		1	
University of Zurich		1	
Usona Institute		1	

3.3.1. Coinvolgimento dell'industria

In base alle categorie riguardo al coinvolgimento dell'industria descritte nel paragrafo 2.5.3., gli studi sono stati assegnati alle categorie (1), (2) o (3), e in base a questo categorizzati come aventi un coinvolgimento dell'industria diretto o indiretto. Tra gli studi valutabili, 23 sono stati assegnati alla categoria (1), 1 studio è stato assegnato alla categoria (2), e 3 studi sono stati assegnati alla categoria (3); di conseguenza quelli con un coinvolgimento diretto dell'industria sono risultati essere 24 su 27

(88.9%), mentre quelli con un coinvolgimento indiretto sono risultati essere solamente 3 (11.1%). Nel gruppo con coinvolgimento diretto 7 articoli su 24 (29.2%), CI [14.9 - 49.2] hanno almeno una discrepanza riguardo l'esito primario; nel gruppo con coinvolgimento indiretto 1 articolo su 3 (33.3%), CI [6.2 - 79.2].

Come anticipato nel paragrafo 2.6., il numero così basso nel gruppo di sperimentazioni con un coinvolgimento dell'industria indiretto ha fatto sì che il modello di regressione logistica previsto per testare la significatività della differenza nella prevalenza di SOR (e stimare l'influenza di altre variabili sul SOR) fosse di fatto inapplicabile. Data la scarsissima numerosità del gruppo, infatti, i coefficienti stimati sarebbero stati instabili e probabilmente ci sarebbero stati problemi di convergenza dell'algoritmo. La regressione logistica non è stata quindi svolta. Al suo posto è stato condotto un test esatto di Fisher (OR = 1.21, CI [0.02 – 26.89], p = 1.00): il confronto tra i due gruppi non ha mostrato una differenza statisticamente significativa nella prevalenza di casi, e l'intervallo di confidenza molto ampio per l'odds ratio indica una considerevole incertezza nella stima. Questi risultati non supportano l'esistenza di una differenza significativa tra i gruppi.

Gli sponsor che hanno finanziato il maggior numero di sperimentazioni sono Janssen e Lykos Therapeutics: la prima tramite diverse filiali (Janssen Pharmaceutical K.K., Janssen Research & Development LLC, Janssen-Cilag International NV) ha finanziato nel complesso 13 sperimentazioni su 29 (44.8%); Lykos Therapeutics, insieme alla sua consociata Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS), ha finanziato 8 sperimentazioni (27.6%). Le sperimentazioni in cui l'industria non ha avuto un coinvolgimento diretto hanno come sponsor la Johns Hopkins University, il Primo Ospedale dell'Università di Pechino e il New York University Langone Health.

3.3.2. Descrizione dei singoli casi

In questo paragrafo viene fornita una breve descrizione sui casi di SOR rilevati e sugli articoli che contengono tali discrepanze. Le informazioni al riguardo sono riassunte nella Tabella 3.

L'articolo di Griffiths e colleghi (2016) riporta i risultati della prima sperimentazione in tabella, intitolata "Psychopharmacology of Psilocybin in Cancer Patients" (Griffiths, 2007). La sperimentazione è stata condotta dalla Johns Hopkins University, e il coinvolgimento dell'industria è stato valutato come indiretto; infatti, sebbene alcuni autori siano affiliati con compagnie farmaceutiche, gli autori non sembrano essere direttamente affiliati con le compagnie produttrici di psilocibina. Il metodo di valutazione dell'esito primario dichiarato nella registrazione su Clinicaltrials.gov è il Pahnke-Richards Mystical Experience Questionnaire (PRMEQ), e il tempo di

misurazione è 7 ore dopo la somministrazione per ognuna delle due sessioni. Nell'articolo vengono riportate come misure dell'esito primario la GRID Hamilton Rating Scale for Depression (GRID-HAM-D-17) e la Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), e come tempi di misurazione la baseline, 5 settimane dopo ogni sessione e 6 mesi dopo la seconda sessione. In questo articolo, quindi, avvengono un declassamento dell'esito da primario a secondario, l'aggiunta di due esiti e la modifica della tempistica di valutazione con un timepoint diverso.

L'articolo di Mithoefer e colleghi (2018) riporta i risultati del RCT denominato "Study Comparing Three Doses of MDMA Along With Therapy in Veterans With Posttraumatic Stress Disorder" (Mithoefer, 2010). La sperimentazione è stata condotta da Lykos Therapeutics, e il coinvolgimento dell'industria è stato valutato come diretto. Il metodo di valutazione dell'esito primario dichiarato nella registrazione è la Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS), e i tempi di misurazione dell'esito primario sono la baseline, 1 mese dopo la seconda sessione, 2 mesi dopo la terza sessione e il follow-up a 12 mesi. Nell'articolo viene riportato come esito primario solamente il cambio medio nel punteggio totale alla CAPS tra la baseline e 1 mese dopo la seconda sessione. Nell'articolo avviene quindi l'omissione di diversi timepoints.

L'articolo di Danforth e colleghi (2018) riporta i risultati del RCT intitolato "Phase 2 Pilot Safety Study of MDMA-assisted Therapy for Social Anxiety in Autistic Adults" (Grob, 2014). Lo sponsor è Lykos Therapeutics, e il coinvolgimento dell'industria è diretto. Il metodo di valutazione dell'esito primario dichiarato nella registrazione è il cambio nel punteggio totale alla Leibowitz Social Anxiety Scale (LSAS), e i momenti di misurazione alla baseline, a 1 giorno, 2 settimane, 1 mese e 6 mesi dopo il trattamento. Nell'articolo viene riportato come esito primario solamente il cambio di punteggio tra la baseline e 1 mese dopo la seconda sessione. Nell'articolo avviene dunque l'omissione di diversi timepoints.

L'articolo di Wolfson e colleghi (2020) riporta i risultati del RCT intitolato "MDMA-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With a Life-Threatening Illness" (Wolfson, 2015). Lo sponsor è Lykos Therapeutics, e il coinvolgimento dell'industria è diretto. Il metodo di valutazione dell'esito primario dichiarato nella registrazione è il cambiamento del punteggio della scala di Tratto nella State Trait Anxiety Inventory (STAI), misurata alla baseline, a 3 mesi dal reclutamento, e ai follow up di 6 e 12 mesi. Nell'articolo viene riportato come esito primario solamente la misurazione alla baseline e 2 mesi dopo la seconda sessione (che corrisponde probabilmente al timepoint a 3 mesi dal reclutamento). Nell'articolo avviene quindi l'omissione di diversi timepoints.

L'articolo di Carhart-Harris e colleghi (2021) riporta i risultati del RCT intitolato "Psilocybin vs Escitalopram for Major Depressive Disorder: Comparative Mechanisms (Psilodep-RCT)" (Nutt,

2019). Lo sponsor l'Imperial College London, ma il coinvolgimento dell'industria è diretto, essendo che la psilocibina viene fornita gratuitamente da COMPASS Pathways; diversi autori inoltre ricevono onorari da COMPASS. Nella registrazione il metodo di valutazione dell'esito primario è il cambiamento nel segnale BOLD misurato tramite la risonanza magnetica funzionale in risposta a espressioni emotive, tra la baseline e 1 settimana dopo la somministrazione del trattamento. Nell'articolo l'esito primario riportato è il cambiamento del punteggio al 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report, tra la baseline e la sesta settimana. Nell'articolo avvengono quindi l'omissione dell'esito, la promozione di un esito, e una modifica alla tempistica di valutazione con un timepoint diverso.

L'articolo di von Rotz e colleghi (2023) riporta i risultati del RCT intitolato “Clinical, Neurocognitive, and Emotional Effects of Psilocybin in Depressed Patients - Proof of Concept” (University of Zurich, 2019). Lo sponsor è l'Università di Zurigo, e il coinvolgimento dell'industria è diretto; alcuni autori sono infatti direttamente affiliati con compagnie produttrici di psilocibina (possiedono azioni di COMPASS Pathways), altri sono dipendenti di industrie farmaceutiche nel campo degli psichedelici. Nella registrazione le misure degli esiti primari sono la Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS) e il Beck Depression Inventory (BDI), e il timepoint di misurazione è il giorno 32. Nell'articolo gli esiti primari riportati sono il cambiamento, nei punteggi di queste due scale, tra la seconda visita (5 giorni prima del trattamento) e la settima visita (14 giorni dopo il trattamento). Nell'articolo avviene dunque una modifica della tempistica di valutazione con dei timepoints diversi.

L'articolo di Goodwin e colleghi (2022) riporta i risultati del RCT denominato “The Safety and Efficacy of Psilocybin in Participants With Treatment Resistant Depression (P-TRD)” (COMPASS Pathways, 2019). Lo sponsor è COMPASS Pathways, e il coinvolgimento dell'industria è diretto. Nella registrazione il metodo di valutazione dell'esito primario è la MADRS, e la tempistica di valutazione dichiarata è fino a 12 settimane. Nell'articolo l'esito primario riportato è il cambiamento ai punteggi della MADRS tra la baseline (1 giorno prima della somministrazione) e la terza settimana. Nell'articolo avviene quindi una modifica della tempistica di valutazione con un timepoint diverso.

L'ultimo articolo riportato in tabella (Raison et al., 2023) riporta i risultati del RCT intitolato “A Study of Psilocybin for Major Depressive Disorder (MDD)” (Usona Institute, 2019). Lo sponsor è l'Usona Institute, e il coinvolgimento dell'industria è diretto. Nella registrazione il metodo di valutazione dell'esito primario è il cambiamento nel punteggio alla MADRS, tra la baseline e il giorno 8 dopo il trattamento. Nell'articolo l'esito primario pubblicato è il cambiamento di punteggio alla MADRS tra la baseline e il giorno 43. Nell'articolo avviene quindi la modifica della tempistica di valutazione con un timepoint diverso.

Tabella 3: casi di SOR riscontrati, e metodo e tempistica di valutazione degli esiti primari in *Clinicaltrials.gov* e nella pubblicazione.

NCT	Titolo	Sponsor	Coinvolgimento industria	Metodo di valutazione esito primario Clinicaltrials.gov	Metodo di valutazione esito primario pubblicazione	Tempistica di valutazione esito primario Clinicaltrials.gov	Tempistica di valutazione esito primario pubblicazione	SOR
NCT00465595	Psychopharmacology of Psilocybin in Cancer Patients	Johns Hopkins University	3 = Indiretto	PRMEQ	1) GRID-HAMD17 2) HAM-A	7 hours post administration for each of two sessions	- baseline - 5 weeks after session 1 and 2; - 6 months after session 2	declassamento dell'esito aggiunta dell'esito timepoint diverso
NCT01211405	Study Comparing 3Doses of MDMA Along With Therapy in Veterans With Posttraumatic Stress Disorder	Lykos Therapeutics	1 = Diretto	CAPS	CAPS-IV total score mean change	- 1 month after 2° session - 2 months after 3° session - 12 month follow up	- baseline - 1 month after 2° session	omissione di timepoint
NCT02008396	Phase 2 Pilot Safety Study of MDMA-assisted Therapy for Social Anxiety in Autistic Adults	Lykos Therapeutics	1 = Diretto	LSAS score change	LSAS total score change	- 1 day post drug - 2 weeks post drug - 1 and 6 months post drug	- baseline - 1 month post 2° session	omissione di timepoint
NCT02427568	MDMA-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With a Life-Threatening Illness	Lykos Therapeutics	1 = Diretto	STAI Trait score change	STAI Trait scores change	- baseline - 3 months from enrollment - 6 and 12 months follow ups	- baseline - 1 month post 2° session	omissione di timepoint
NCT03429075	Psilocybin vs Escitalopram for Major Depressive Disorder: Comparative Mechanisms	Imperial College London	1 = Diretto	change in fMRI BOLD signal in response to emotional faces	QIDS-SR-16 score change	- baseline - 1 week post dosing	- baseline - week 6	omissione dell'esito aggiunta dell'esito timepoint diverso
NCT03715127	Clinical, Neurocognitive, and Emotional Effects of Psilocybin in Depressed Patients - Proof of Concept	University of Zurich	2 = Diretto	1) MADRS 2) BDI	MADRS and BDI changes	1) day 32 2) day 32	- baseline [visit 2 (-5 day before administration)] - visit 7 (+14day)	timepoint diverso
NCT03775200	The Safety and Efficacy of Psilocybin in Participants With Treatment Resistant Depression	COMPASS Pathways	1 = Diretto	MADRS	MADRS total score change	up to 12 weeks	- baseline (-1 day before administration) - week 3	timepoint diverso
NCT03866174	A Study of Psilocybin for Major Depressive Disorder (MDD)	Usona Institute	1 = Diretto	MADRS total score change	MADRS score change	- baseline - day 8 post dose	- baseline - day 43	timepoint diverso

Capitolo 4 – Discussione

4.1. Sintesi dei risultati

In questa revisione, per indagare il fenomeno del bias di pubblicazione selettiva dei risultati nell'ambito della medicina psichedelica, è stato selezionato un campione di 58 RCT che indagavano l'efficacia di esketamina, MDMA o psilocibina nel trattamento di disturbi o sintomi psichiatrici.

Il 22.4% degli studi non hanno pubblicato i risultati in alcuna forma. Un altro 6.9% ha pubblicato i risultati solamente come comunicati stampa e poster di conferenze, ma non in riviste indicizzate o su Clinicaltrials.gov. Complessivamente quindi circa il 29% delle sperimentazioni non ha condiviso i risultati né in pubblicazioni indicizzate e né sul registro pubblico. Studi precedenti che hanno indagato il tasso di non pubblicazione, hanno rilevato che il 45.8% (Zwierzyna et al., 2018) o il 45.2% (Powell-Smith & Goldacre, 2016) degli studi non aveva condiviso i risultati né in pubblicazioni indicizzate e né sul registro pubblico. Il tasso di pubblicazione degli studi sembra quindi essere più alto in questa branca della ricerca rispetto alla norma.

Dai risultati emerge come la pubblicazione selettiva dei risultati sia una tipologia di bias presente nelle letteratura scientifica nell'ambito della medicina psichedelica, anche nelle sperimentazioni registrate prospetticamente con gli esiti chiaramente definiti: nel 29.6% degli RCT aventi una pubblicazione e valutabili, gli articoli presentavano almeno una discrepanza negli esiti primari rispetto alla registrazione. Questa stima della prevalenza è corrispondente con quanto rilevato da varie revisioni precedenti alla nostra (Jones et 2015; Scott et al., 2015; Chen et al., 2019), che hanno tutte ottenuto una stima vicina al 30%.

Le tipologie di SOR riscontrate più frequentemente sono le modifiche della tempistica di valutazione degli esiti: tutti e 8 gli articoli in cui è stato riscontrato SOR infatti riportavano un timepoint diverso o omettevano uno o più dei timepoint registrati. Le modifiche al metodo di valutazione sono state riscontrare meno di frequente, in solamente 2 articoli su 8. Contrariamente a questi risultati da noi ottenuti, nella revisione di revisioni riguardo il SOR condotta da Jones e colleghi (2015), è stato riscontrato che la maggior parte delle revisioni ha individuato come tipologia di discrepanza più frequente una modifica al metodo di valutazione (solitamente l'omissione di un esito). Solo poche revisioni individuavano come discrepanza più frequente la modifica delle tempistiche di valutazione, come è avvenuto nella nostra. Le revisioni nella meta ricerca di Jones includono studi antecedenti al FDAAA e alla decisione del ICMJE di pubblicare

solo sperimentazioni registrate prospetticamente, ossia includono studi relativi ad un periodo in cui era più semplice mettere in atto SOR senza essere scoperti. È possibile che in seguito a questi provvedimenti, con l'aumento della probabilità che il SOR venga rilevato, gli autori abbiano iniziato a prediligere delle tipologie di modifiche agli esiti meno lampanti ed evidenti; ovverosia una tendenza a modificare solamente i tempi di valutazione invece che l'intero metodo di valutazione. Questa ipotesi potrebbe spiegare la differenza tra i nostri risultati e la letteratura precedente.

In due articoli in particolare abbiamo riscontrato casi di SOR decisamente rilevanti, essendo avvenuta al contempo una modifica del metodo e della tempistica di valutazione. Uno è quello di Griffiths e colleghi (2016), pubblicato dal *Journal of Psychopharmacology*: l'esito primario, una misura self-report dell'esperienza mistica (PRMEQ) valutata 7 ore dopo la somministrazione di psilocibina, viene riportato tra le varie decine di esiti secondari (e neanche tra quelli terapeuticamente rilevanti); come esiti primari vengono riportate delle etero-valutazione dell'intensità di depressione (GRID-HAMD17) e ansia (GRID-A), misurate 5 settimane dopo le sedute e al follow-up di 6 mesi. L'altro è quello di Carhart-Harris e colleghi (2021), pubblicato dal *New England Journal of Medicine*: l'esito primario, il cambiamento nell'attivazione cerebrale (misurato con fMRI) in risposta a stimoli emozionali una settimana dopo la somministrazione di psilocibina, non viene riportato nell'articolo; come esito primario gli autori riportano uno degli esiti secondari, una misura self-report dei sintomi depressivi (QIDS-SR-16), misurata alla sesta settimana. In questi due articoli quindi gli autori hanno messo in atto un completo stravolgimento di quanto avevano dichiarato sui registri pubblici.

La quasi totalità degli studi è risultata essere direttamente finanziata da una casa farmaceutica. Dei pochi studi non direttamente finanziati da una casa farmaceutica circa la metà aveva comunque un coinvolgimento diretto dell'industria, essendo gli autori della pubblicazione direttamente affiliati al produttore del farmaco (proprietari o dipendenti); nell'altra metà c'era comunque un qualche tipo di coinvolgimento dell'industria farmaceutica, ma non così diretto (vari tipi di conflitto di interesse degli autori della pubblicazione). Ammettendo che questo campione sia sufficientemente rappresentativo, la ricerca nell'ambito della medicina psichedelica sembra quindi essere raramente finanziata da enti pubblici o condotta da ricercatori che non hanno a che fare con l'industria farmaceutica.

Per quanto riguarda il legame del bias di SOR con il coinvolgimento dell'industria, la differenza di prevalenza tra il gruppo a coinvolgimento diretto dell'industria e quello indiretto non è risultata essere significativa. È probabile che la bassa numerosità del campione e degli studi con coinvolgimento indiretto dell'industria sia alla base del non aver rilevato una differenza

significativa (cfr. paragrafo successivo per ulteriori dettagli al riguardo); è anche possibile che effettivamente non ci sia una differenza in questo bias tra gli studi con coinvolgimento diretto dell'industria e quelli con coinvolgimento indiretto, come rilevato da vari autori (Clifford et al., 2002; Jones et al., 2015; Fleming et al., 2015; Lundh et al., 2017; Braakhekke et al., 2017).

4.2. Limiti della revisione

Occorre sottolineare che questa revisione presenta diversi limiti.

In questa revisione abbiamo indagato la presenza di pubblicazione selettiva degli esiti, forma di distorsione che può essere messa in atto per presentare il trattamento in esame migliore di come in realtà non sia. Come detto precedentemente, i provvedimenti volti ad incrementare la trasparenza delle sperimentazioni cliniche hanno reso più complicato mettere in atto il SOR senza che questo venga rilevato. È probabile quindi che oggi l'industria farmaceutica, per far sì che il trattamento in esame risulti più efficace, adotti anche delle strategie meno palesi e facili da rilevare: gli autori possono selezionare dei comparatori “spaventapasseri” (e.g. il comparatore non è il gold standard oppure è utilizzato in modo sotto dosato), scegliere come esiti misure surrogate che non riflettono benefici clinicamente significativi, manipolare la narrazione dei risultati (interpretando risultati marginalmente significativi o persino negativi come positivi, enfatizzando aspetti secondari o relativi a sottogruppi di popolazione).

In secondo luogo per rilevare il bias di SOR abbiamo condotto un confronto tra quanto dichiarato nel registro pubblico e quanto riportato nelle pubblicazioni, e non invece tra le informazioni dichiarate nel protocollo e nella pubblicazione. Benché nella registrazione e nel protocollo dovrebbero essere dichiarate le stesse informazioni, spesso ci sono delle discrepanze tra i due (Zhang et al., 2017). In particolare una caratteristica dei protocolli diversa rispetto alla registrazione, che costituisce un vantaggio per chi fa meta-ricerca sulla trasparenza delle sperimentazioni cliniche, è che nel protocollo vengono riportate un maggior numero di informazioni e con un grado di dettaglio maggiore. Per esempio, solitamente solo nel protocollo sono esplicitate le informazioni sulle analisi statistiche pianificate (e queste sono un altro elemento su cui può avvenire SOR, se modificate nella pubblicazione). La scelta qui operata di usare la registrazione è stata dettata dal fatto che essa è congelata nel tempo, ma anche dal fatto che spesso è l'unica disponibile: spesso infatti gli autori non rendono disponibile il protocollo insieme alla pubblicazione, nonostante le linee guida internazionali CONSORT sul reporting dei trial clinici raccomandino di farlo (Schulz et al., 2010; Butcher et al., 2022). Un limite della revisione consiste

quindi nel fatto che ci si è trovati obbligati ad usare l'informazione limitata di Clinicaltrials.gov a causa della difficoltà a reperire i protocolli.

Un altro aspetto problematico è la dimensione del campione e in particolare quella del gruppo di studi con coinvolgimento dell'industria indiretto: la dimensione estremamente ridotta (appena 3 studi) del gruppo ha fatto sì che la stima della prevalenza di SOR sia decisamente instabile e quindi inaffidabile, come indicato dall'ampio intervallo di confidenza [6.2% - 79.2%]. Inoltre questo comporta un limite considerevole nel test di Fisher, condotto per valutare la significatività della differenza nella prevalenza tra questo gruppo e quello con coinvolgimento diretto: la potenza statistica del test è infatti molto bassa e la probabilità di commettere un errore di secondo tipo molto alta; o detto altrimenti, c'è un'alta probabilità di non aver rifiutato l'ipotesi nulla anche nel caso in cui questa sia in realtà falsa e ci sia una differenza tra i due gruppi (in particolar modo se la differenza è di piccola entità). Occorrerebbe ripetere queste analisi con un campione più ampio.

Inoltre in questa revisione abbiamo analizzato esclusivamente sperimentazioni registrate su Clinicaltrials.gov, e non identificate cercando su altri registri o tramite altri metodi. Di conseguenza la validità esterna, ossia la capacità della nostra revisione di generalizzare i risultati ottenuti a popolazioni di studi diverse da questa specificamente analizzata, potrebbe risentirne.

Quando non sono state trovate pubblicazioni riguardo i risultati di una sperimentazione, non abbiamo contattato i ricercatori per averne conferma.

Non è stato affrontato il problema della pubblicazione selettiva degli esiti secondari, che potrebbe essere un tipo di bias più frequente rispetto a quella degli esiti primari.

Infine in questo studio non abbiamo indagato le ragioni delle discrepanze negli esiti primari. Queste possono essere multifattoriali e specifiche per ogni studio, e non sempre la ragione è l'intenzione di non pubblicare risultati non significativi; anche se, come evidenziato da alcune ricerche (Smyth et al., 2011), molto spesso la ragione è proprio questa.

4.3. Implicazioni per la ricerca e le normative future

Sarebbe opportuno che uno o più dei limiti evidenziati nel paragrafo precedente vengano considerati ed affrontati nelle future ricerche su questo tema. Inoltre questa revisione è uno studio che ha un disegno di ricerca trasversale, dove cioè le valutazioni vengono effettuate in un singolo momento temporale, fornendo una "fotografia" limitata e specifica. Diverse sperimentazioni escluse dal campione analizzabile in quanto ancora in corso verranno concluse in futuro, e nuovi

risultati e articoli verranno pubblicati. La presente ricerca andrebbe quindi proseguita nel tempo, per aggiornare i risultati e ottenere delle valutazioni più accurate del fenomeno.

Ad ogni modo i nostri risultati dimostrano che i redattori delle riviste e i revisori inter-pares (peer-reviewers) non si sono serviti dell'informazione registrata per compararla con quanto riportato nelle pubblicazioni, non sfruttando così la trasparenza fornita dalla registrazione. Alcune ricerche indicano che in effetti solo un terzo dei revisori usa regolarmente la registrazione al momento di valutare le pubblicazioni di uno studio (Mathieu et al., 2013). Ovviamente, i benefici dei provvedimenti che hanno garantito l'accesso alle registrazioni (e al protocollo in alcuni casi), vengono meno se poi queste non vengono effettivamente consultate.

Sponsor, ricercatori, autori delle pubblicazioni, peer-reviewers e redattori delle riviste, dovrebbero lavorare congiuntamente per garantire il rispetto delle linee guida sul reporting delle sperimentazioni e ottenere un'ulteriore diminuzione del SOR. A tal fine, diverse misure potrebbero essere implementate.

In primis gli sponsor delle sperimentazioni e gli autori delle pubblicazioni dovrebbero semplicemente attenersi alle linee guida sul reporting delle sperimentazioni: registrare gli esiti primari dettagliatamente e prospetticamente, dichiarare e giustificare gli eventuali cambiamenti (in modo che i revisori e i lettori possano valutare se il cambiamento è legittimo o se costituisce una forma di bias) e pubblicare i risultati di conseguenza.

Come le evidenze hanno mostrato però, affidarsi solo all'osservanza delle buone pratiche di ricerca da parte di sponsor e autori non è sufficiente. I provvedimenti legislativi adottati dalla FDA e dal EMA, che richiedono la registrazione delle sperimentazioni cliniche riguardo farmaci, prodotti biologici e dispositivi medici, potrebbero essere ampliati: ad esempio esigendo che l'intero protocollo venga caricato come allegato nel registro; oppure estendendo l'obbligo ad altri tipi di sperimentazioni (come interventi comportamentali o chirurgici, per le quali al momento non vige l'obbligo di registrazione). Allo stesso modo, gli editori delle riviste dovrebbero imporre, invece che incoraggiare, misure per garantire la pubblicazione di studi privi di SOR. Ad esempio, quei giornali che non hanno ancora emulato l'iniziativa dell'ICMJE di pubblicare solamente sperimentazioni registrate prospetticamente, dovrebbero farlo. Alcuni anni dopo questa risoluzione l'ICMJE ha anche iniziato a incoraggiare gli autori a condividere il protocollo, in modo che sia accessibile da tutti i lettori (Summerskill et al., 2009). La condivisione del protocollo

dovrebbe divenire un criterio vincolante per la pubblicazione in qualsiasi rivista, piuttosto che essere solamente incoraggiata da pochi giornali di punta.

Ad ogni modo, come evidenziato da Scott e colleghi (2015), il SOR continua a essere presente anche nei giornali di punta che adottano queste prassi. Questo, probabilmente, proprio a causa del fatto sopramenzionato che i revisori inter-pares spesso non comparano la pubblicazione con il protocollo, anche quando quest'ultimo è disponibile; l'attività di revisione viene svolta su base volontaria e i peer-reviewers potrebbero non avere tempo sufficiente per un confronto dettagliato. Altre parti potrebbero essere chiamate in causa per risolvere questa problematica: le riviste potrebbero avere nel loro effettivo una o più persone dedicate al controllo della registrazione e del protocollo (Scott et al., 2015); oppure il confronto potrebbe essere svolto da gruppi di lavoro indipendenti, incaricati di segnalare ai redattori delle riviste e ai peer-reviewers eventuali discrepanze prima che il manoscritto venga pubblicato (Ioannidis et al., 2017).

Inoltre i revisori e i redattori delle riviste non dovrebbero decidere se pubblicare o meno uno studio in base al fatto che i risultati siano positivi (supportino le ipotesi) o negativi, dato che questo implicitamente potrebbe spingere gli autori di una pubblicazione a riportare selettivamente i risultati, per presentarli come più appetibili. Per affrontare questa problematica potrebbe tornare utile una proposta che era stata avanzata per far fronte alla non pubblicazione di interi studi (Law & Lo, 2016): implementare un processo di revisione in due fasi, in cui i redattori e i revisori sarebbero inizialmente ciechi (blinded, ignari) riguardo ai risultati e alle parti della discussione che si riferiscono a tali risultati, eliminando così il bias verso risultati positivi; la decisione di accettazione provvisoria si baserebbe esclusivamente sull'introduzione, sulla metodologia, sulle caratteristiche di base dei partecipanti e sulle potenziali implicazioni. Se lo studio fosse ritenuto idoneo alla pubblicazione, l'intero manoscritto passerebbe alla seconda fase di revisione.

4.4. Conclusioni

I risultati di questa revisione evidenziano come il bias di pubblicazione selettiva dei risultati sia una problematica comune in questo ambito di ricerca. Il SOR continua a essere presente nonostante la vasta letteratura che da due decenni evidenzia il problema, nonostante i provvedimenti intrapresi per contrastarlo e incrementare la trasparenza della ricerca, e nonostante si sappia che può avere ripercussioni importanti sulla salute dei pazienti. Come abbiamo detto precedentemente infatti, escludere, aggiungere o modificare i risultati perché non supportano le ipotesi, porta chi esamina la letteratura scientifica a una sovrastima dell'efficacia di un trattamento e a sottostimare gli effetti

avversi; cosa che si ripercuote nelle meta-ricerche, nelle linee guida, nelle politiche sanitarie e in ultima analisi sui pazienti.

Chi esamina la letteratura di questa branca della ricerca dovrebbe quindi procedere con cautela nell'interpretazione dei risultati delle sperimentazioni, consapevole che potrebbe essere avvenuta una pubblicazione selettiva dei risultati e una sovrastima del rapporto benefici - rischi dei trattamenti (non differentemente dall'interpretazione dei risultati di altre branche della ricerca biomedica, essendo la prevalenza di SOR simile).

Inoltre, benché in questa ricerca non sia stata trovata un'associazione tra questo specifico bias e il coinvolgimento dell'industria farmaceutica, la letteratura che dimostra l'associazione tra industria e distorsioni che favoriscono il trattamento in esame è ampia e consistente (Lexchin et al., 2003; Amiri et al., 2014; Bero et al., 2016; Lundh et al., 2017). Di conseguenza, il fatto che la quasi totalità degli studi in questo ambito siano finanziati dall'industria, costituisce una problematica di questo settore di ricerca, in quanto il rischio di distorsioni delle evidenze è alto.

Le varie misure discusse nel paragrafo precedente potrebbero ridurre ulteriormente la pubblicazione selettiva dei risultati delle sperimentazioni cliniche, che da anni inficia la validità dei risultati della ricerca biomedica e psicosociale. Ciò comporterebbe valutazioni sull'efficacia dei trattamenti più accurate, e di conseguenza politiche sanitarie e scelte per la salute dei pazienti migliori. In ultima analisi dunque, tali misure potrebbero costituire un fattore determinante per promuovere la credibilità della medicina, e dei trattamenti per la salute mentale, basati sulle evidenze.

Bibliografia e Sitografia

A Manual for MDMA-Assisted Therapy in the Treatment of PTSD (2014, 27 gennaio). Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies - MAPS. <https://maps.org/2014/01/27/a-manual-for-mdma-assisted-therapy-in-the-treatment-of-ptsd/>

Accelerated Approval Program. (2023, 11 novembre). U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/accelerated-approval-program>

Al-Harbi K. S. (2012). Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. Patient preference and adherence, 6, 369–388.

Amiri, A. R., Kanesalingam, K., Cro, S., & Casey, A. T. (2014). Does source of funding and conflict of interest influence the outcome and quality of spinal research?. The Spine Journal, 14(2), 308-314.

APA Dictionary of Psychology. (2018, 19 aprile). APA Dictionary of Psychology. <https://dictionary.apa.org/hallucinogen>

Bahji, A., Vazquez, G. H., & Zarate, C. A., Jr (2021). Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. Journal of affective disorders, 278, 542–555.

Beck, K., Hindley, G., Borgan, F., Ginestet, C., McCutcheon, R., Brugger, S., Driesen, N., Ranganathan, M., D'Souza, D. C., Taylor, M., Krystal, J. H., & Howes, O. D. (2020). Association of Ketamine With Psychiatric Symptoms and Implications for Its Therapeutic Use and for Understanding Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA network open, 3(5), e204693.

Bedi, G., Cotton, S. M., Guerin, A. A., & Jackson, H. J. (2023). MDMA-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder: The devil is in the detail. The Australian and New Zealand journal of psychiatry, 57(4), 476–481

Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. New England Journal of Medicine, 358(1), 55-68.

Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biological psychiatry, 47(4), 351–354.

Bero, L., Anglemyer, A., Vesterinen, H., & Krauth, D. (2016). The relationship between study sponsorship, risks of bias, and research outcomes in atrazine exposure studies conducted in non-human animals: Systematic review and meta-analysis. Environment international, 92-93, 597–604.

Bogenschutz, M. P. (2014, 1 giugno). A Double-Blind Trial of Psilocybin-Assisted Treatment of Alcohol Dependence. NCT02061293. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT02061293>

Braakhekke, M., Scholten, I., Mol, F., Limpens, J., Mol, B. W., & van der Veen, F. (2017). Selective outcome reporting and sponsorship in randomized controlled trials in IVF and ICSI. *Human reproduction (Oxford, England)*, 32(10), 2117–2122.

Breakthrough Therapy. (2018, 1 aprile). U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>

Burke, M. J., & Blumberger, D. M. (2021). Caution at psychiatry's psychedelic frontier. *Nature medicine*, 27(10), 1687–1688

Butcher, N. J., Monsour, A., Mew, E. J., Chan, A. W., Moher, D., Mayo-Wilson, E., Terwee, C. B., Chee-A-Tow, A., Baba, A., Gavin, F., Grimshaw, J. M., Kelly, L. E., Saeed, L., Thabane, L., Askie, L., Smith, M., Farid-Kapadia, M., Williamson, P. R., Szatmari, P., Tugwell, P., ... Offringa, M. (2022). Guidelines for Reporting Outcomes in Trial Reports: The CONSORT-Outcomes 2022 Extension. *JAMA*, 328(22), 2252–2264.

Calder, A. E., & Hasler, G. (2023). Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 48(1), 104–112.

Carhart-Harris, R. L., & Friston, K. J. (2019). REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacological reviews*, 71(3), 316–344.

Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *The New England journal of medicine*, 384(15), 1402–1411.

Celon Pharma SA. (2019, 25 febbraio). Efficacy, Safety and Pharmacokinetic Study of Inhaled Esketamine in Treatment-resistant Depression. NCT03965858. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03965858>

Celon Pharma SA. (2019, 28 marzo). Efficacy, Safety and Pharmacokinetic Study of Inhaled Esketamine in Treatment-resistant Bipolar Depression. NCT03965871. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03965871>

Chan, A. W., Hróbjartsson, A., Haahr, M. T., Gøtzsche, P. C., & Altman, D. G. (2004). Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*, 291(20), 2457–2465.

Chen, C. C., Zhou, N., Hu, N., Feng, J. G., & Wang, X. B. (2023). Acute effects of intravenous sub-anesthetic doses of ketamine and intranasal inhaled esketamine on suicidal ideation: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 587-599.

Chen, T., Li, C., Qin, R., Wang, Y., Yu, D., Dodd, J., Wang, D., & Cornelius, V. (2019). Comparison of Clinical Trial Changes in Primary Outcome and Reported Intervention Effect Size Between Trial Registration and Publication. *JAMA network open*, 2(7), e197242.

Chue, P. (13 ottobre 2022). Repeated Intranasal Esketamine Plus Almond Therapy in Patients With Treatment Resistant Depression. NCT05323019. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05323019>

Clexio Biosciences Ltd. (05 settembre 2019). A Study of CLE-100 (Oral Esketamine) in Addition to Standard Antidepressant Drug for Major Depressive Disorder - CLEO Study. NCT04103892. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04103892>

Clifford, T. J., Barrowman, N. J., & Moher, D. (2002). Funding source, trial outcome and reporting quality: are they related? Results of a pilot study. *BMC health services research*, 2(1), 18.

Clinical Trials Regulation, n. 536/2014 (2014) (EU).

Cohen R. S. (1995). Subjective reports on the effects of the MDMA ('ecstasy') experience in humans. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 19(7), 1137–1145.

COMPASS Pathways. (2019, 1 marzo). The Safety and Efficacy of Psilocybin in Participants With Treatment Resistant Depression (P-TRD). NCT03775200. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03775200>

da Silva, D. D., Brito-da-Costa, A. M., Martins, S. L., Dinis-Oliveira, R. J., & Madureira-Carvalho, A. (2022). P03-21 Magic mushrooms and psilocybin: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical applications. *Toxicology Letters*, 368, S97.

Danforth, A. L., Grob, C. S., Struble, C., Feduccia, A. A., Walker, N., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., & Emerson, A. (2018). Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology*, 235(11), 3137–3148.

Davey C. G. (2021). Out of the night-time and into the day: Ketamine and MDMA as therapies for mental disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 55(8), 741–743.

Davidson J. R. (2010). Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *The Journal of clinical psychiatry*, 71 Suppl E1, e04

De Angelis, C., Drazen, J. M., Frizelle, F. A., Haug, C., Hoey, J., Horton, R., Kotzin, S., Laine, C., Marusic, A., Overbeke, A. J., Schroeder, T. V., Sox, H. C., Van Der Weyden, M. B., & International Committee of Medical Journal Editors (2004). Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 171(6), 606–607.

de Vos, C. M. H., Mason, N. L., & Kuypers, K. P. C. (2021). Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics. *Frontiers in psychiatry*, 12, 724606.

de Vries, Y. A., Roest, A. M., Beijers, L., Turner, E. H., & de Jonge, P. (2016). Bias in the reporting of harms in clinical trials of second-generation antidepressants for depression and anxiety: A meta-analysis. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 26(11), 1752–1759.

de Wit, H. (2019, 8 agosto). Effects of Drugs on Responses to Brain and Emotional Processes. NCT04053036. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04053036>

Depression in adults: treatment and management. (2022, 29 giugno). NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>

Dickinson, J., & Mugianis, D. (2021). Why Mental Health Researchers are Studying Psychedelics All Wrong, Salon, 6 March.

Doshi, P., Dickersin, K., Healy, D., Vedula, S. S., & Jefferson, T. (2013). Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings. *Bmj*, 346.

d'Otalora, M. (2013, 13 maggio). Dose-Response Study of MDMA-assisted Psychotherapy in People With PTSD. NCT01793610. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT01793610>

Du, G. (2020, 1 agosto). The Effect of S-ketamine for Patients Undergoing Electroconvulsive Therapy (ECT). NCT04399070. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04399070>

Duman, R. S., Aghajanian, G. K., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2016). Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature medicine*, 22(3), 238–249.

Dwan, K., Altman, D.G., Arnaiz, J.A., Bloom, J.M., Chan, A., Cronin, E., Decullier, E., Easterbrook, P., von Elm, E., Gamble, C., Gherzi, D., Ioannidis, J.P., Simes, J.R., & Williamson, P.R. (2008). Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias. *PLoS ONE*, 3.

Evans, S. (2007). When and how can endpoints be changed after initiation of a randomized clinical trial. *PLoS clinical trials*, 2(4), e18.

Fava M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological psychiatry*, 53(8), 649–659.

FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic. (2019, 5 marzo). U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>

Feduccia, A. A., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., & Doblin, R. (2019). Breakthrough for Trauma Treatment: Safety and Efficacy of MDMA-Assisted Psychotherapy Compared to Paroxetine and Sertraline. *Frontiers in psychiatry*, 10, 650.

First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. (01 agosto 2021). The Effectiveness and Safety of Esketamine in Modified Electroconvulsive Therapy. NCT04777110. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04777110>

Fleming, P. S., Koletsi, D., Dwan, K., & Pandis, N. (2015). Outcome discrepancies and selective reporting: impacting the leading journals?. *PloS one*, 10(5), e0127495.

Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, (Public Law 110-85), amending the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, 21 U.S.C. §301. (2007). <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf>

Gao, M., Rejaei, D., & Liu, H. (2016). Ketamine use in current clinical practice. *Acta pharmacologica Sinica*, 37(7), 865–872.

Gaynes, B. N., Lux, L., Gartlehner, G., Asher, G., Forman-Hoffman, V., Green, J., Boland, E., Weber, R. P., Randolph, C., Bann, C., Coker-Schwimmer, E., Viswanathan, M., & Lohr, K. N. (2020). Defining treatment-resistant depression. *Depression and anxiety*, 37(2), 134–145.

GBD Results. (2019). Institute for Health Metrics and Evaluation. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>

Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2006). Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage?. *Addiction (Abingdon, England)*, 101(3), 348–361.

Gowing, L. R., Henry-Edwards, S. M., Irvine, R. J., & Ali, R. L. (2002). The health effects of ecstasy: a literature review. *Drug and alcohol review*, 21(1), 53–63.

Green, A. R., Mechan, A. O., Elliott, J. M., O'Shea, E., & Colado, M. I. (2003). The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacological reviews*, 55(3), 463–508.

Greenberg, P. E., Fournier, A. A., Sisitsky, T., Simes, M., Berman, R., Koenigsberg, S. H., & Kessler, R. C. (2021). The Economic Burden of Adults with Major Depressive Disorder in the United States (2010 and 2018). *PharmacoEconomics*, 39(6), 653–665.

Griffiths, R. R. (2007, 1 aprile). Psychopharmacology of Psilocybin in Cancer Patients. NCT00465595. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT00465595>

Griffiths, R. R. (2017, 10 agosto). Effects of Psilocybin in Major Depressive Disorder. NCT03181529. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03181529>

Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., ... & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of psychopharmacology*, 30(12), 1181-1197.

Grob, C. S. (2014, 11 aprile). Phase 2 Pilot Safety Study of MDMA-assisted Therapy for Social Anxiety in Autistic Adults. NCT02008396. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT02008396>

Haikazian, S., Chen-Li, D. C. J., Johnson, D. E., Fancy, F., Levinta, A., Husain, M. I., Mansur, R. B., McIntyre, R. S., & Rosenblat, J. D. (2023). Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry research*, 329, 115531.

Halpern, J. H. (2007, 1 febbraio). MDMA-assisted Therapy in People With Anxiety Related to Advanced Stage Cancer. NCT00252174. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT00252174>

Heal, D. J., Smith, S. L., Belouin, S. J., & Henningfield, J. E. (2023). Psychedelics: Threshold of a Therapeutic Revolution. *Neuropharmacology*, 236, 109610.

Hendricks, P. S. (2015, 1 maggio). Psilocybin-facilitated Treatment for Cocaine Use. NCT02037126. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT02037126>

Honk, L., Stenfors, C. U. D., Goldberg, S. B., Hendricks, P. S., Osika, W., Dourron, H. M., Lebedev, A., Petrovic, P., & Simonsson, O. (2024). Longitudinal associations between psychedelic use and psychotic symptoms in the United States and the United Kingdom. *Journal of affective disorders*, 351, 194–201.

Hovmand, O. R., Poulsen, E. D., Arnfred, S., & Storebø, O. J. (2023). Risk of bias in randomized clinical trials on psychedelic medicine: A systematic review. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 37(7), 649–659.

Hutton, J. L., & Williamson, P. R. (2000). Bias in meta-analysis due to outcome variable selection within studies. *Journal of the Royal Statistical Society Series C: Applied Statistics*, 49(3), 359–370.

Ioannidis, J. P., Caplan, A. L., & Dal-Ré, R. (2017). Outcome reporting bias in clinical trials: why monitoring matters. *BMJ (Clinical research ed.)*, 356, j408.

Inamdar, A. (2022, 8 agosto). A Study of a Psilocybin Analog (CYB003) in Healthy Participants With and Without Major Depressive Disorder. NCT05385783. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05385783>

Iravani, M. M., Asari, D., Patel, J., Wiczorek, W. J., & Kruk, Z. L. (2000). Direct effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on serotonin or dopamine release and uptake in the caudate putamen, nucleus accumbens, substantia nigra pars reticulata, and the dorsal raphe nucleus slices. *Synapse (New York, N.Y.)*, 36(4), 275–285.

Janssen Pharmaceutical K.K. (2016, 12 dicembre). A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Fixed Doses of Intranasal Esketamine in Japanese Participants With Treatment Resistant Depression. NCT02918318. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT02918318>

Janssen Research & Development. (04 novembre 2020). A Study of Esketamine Nasal Spray, Administered as Monotherapy, in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. NCT04599855. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04599855>

Janssen Research & Development. (2012, 27 giugno). A Study of the Efficacy of Intravenous Esketamine in Adult Patients With Treatment-Resistant Depression. NCT01640080. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT01640080>

Janssen Research & Development. (2014, 23 maggio). A Double-blind Study to Assess the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Participants Who Are Assessed to be at Imminent Risk for Suicide. NCT02133001. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT02133001>

Janssen Research & Development. (2014, 27 gennaio). A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression. NCT01998958. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT01998958>

Janssen Research & Development. (2015, 1 ottobre). A Study of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant for Relapse Prevention in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. NCT02493868. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT02493868>

Janssen Research & Development. (2015, 10 agosto). A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Fixed Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. NCT02417064. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT02417064>

Janssen Research & Development. (2015, 20 agosto). A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Elderly Participants With Treatment-resistant Depression. NCT02422186. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT02422186>

Janssen Research & Development. (2015, 7 agosto). A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. NCT02418585. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT02418585>

Janssen Research & Development. (2016, 25 marzo). Crossover Study to Evaluate the Abuse Potential of Intranasal Esketamine Compared to Racemic Intravenous Ketamine in Nondependent, Recreational Drug Users. NCT02682225. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT02682225>

Janssen Research & Development. (2016, 7 ottobre). A Study to Evaluate the Effects of a Single-Dose and Repeat-Administration of Intranasal Esketamine on On-Road Driving in Participants With Major Depressive Disorder. NCT02919579. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT02919579>

Janssen Research & Development. (2017, 15 giugno). 54135419SUI3002: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide. NCT03097133. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03097133>

Janssen Research & Development. (2017, 5 ottobre). Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Doses of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Pediatric Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide. NCT03185819. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03185819>

Janssen Research & Development. (2017, 9 giugno). 54135419SUI3001: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide. NCT03039192. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03039192>

Janssen Research & Development. (2018, 25 maggio). A Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. NCT03434041. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03434041>

Janssen-Cilag International NV. (21 agosto 2020). A Long-term Comparison of Esketamine Nasal Spray Versus Quetiapine Extended Release, Both in Combination With a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, in Participants With Treatment Resistant Major Depressive Disorder. NCT04338321. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04338321>

Johansen, P. Ø., & Krebs, T. S. (2009). How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A neurobiological rationale. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 23(4), 389–391.

Johnson, M. W. (2008, 1 settembre). Psilocybin-facilitated Smoking Cessation Treatment: A Pilot Study. NCT01943994. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT01943994>

Jonas, D. E., Cusack, K., Forneris, C. A., Wilkins, T. M., Sonis, J., Middleton, J. C., ... & Gaynes, B. N. (2013). Psychological and pharmacological treatments for adults with posttraumatic stress disorder (PTSD).

Jones, C. W., Keil, L. G., Holland, W. C., Caughey, M. C., & Platts-Mills, T. F. (2015). Comparison of registered and published outcomes in randomized controlled trials: a systematic review. *BMC medicine*, 13, 282.

Kalant H. (2001). The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 165(7), 917–928.

Keller, M. B., Ryan, N. D., Strober, M., Klein, R. G., Kutcher, S. P., Birmaher, B., Hagino, O. R., Koplewicz, H., Carlson, G. A., Clarke, G. N., Emslie, G. J., Feinberg, D., Geller, B., Kusumakar, V., Papatheodorou, G., Sack, W. H., Sweeney, M., Wagner, K. D., Weller, E. B., Winters, N. C., ... McCafferty, J. P. (2001). Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40(7), 762–772.

Kelly, K., Posternak, M., & Jonathan, E. A. (2008). Toward achieving optimal response: understanding and managing antidepressant side effects. *Dialogues in clinical neuroscience*, 10(4), 409-418.

Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., ... & CANMAT Depression Work Group. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 61(9), 540-560.

Kirkham, J. J., Dwan, K. M., Altman, D. G., Gamble, C., Dodd, S., Smyth, R., & Williamson, P. R. (2010). The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, c365.

Koenen, K. C., Ratanatharathorn, A., Ng, L., McLaughlin, K. A., Bromet, E. J., Stein, D. J., Karam, E. G., Meron Ruscio, A., Benjet, C., Scott, K., Atwoli, L., Petukhova, M., Lim, C. C. W., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Bunting, B., Ciutan, M., de Girolamo, G., Degenhardt, L., ... Kessler, R. C. (2017). Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychological medicine*, 47(13), 2260–2274.

Kotler, M. (2007, 27 maggio). Randomized Placebo-controlled Study of MDMA-assisted Therapy in People With PTSD - Israel. NCT00402298. *ClinicalTrials.gov*. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT00402298>

Kotler, M. (2013, 17 gennaio). Randomized, Double-blind, Active Placebo-Controlled Pilot Study of MDMA-assisted Psychotherapy in People With Chronic PTSD. NCT01689740. *ClinicalTrials.gov*. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT01689740>

Kryst, J., Kawalec, P., Mitoraj, A. M., Pilc, A., Lasoń, W., & Brzostek, T. (2020). Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacological reports: PR*, 72(3), 543–562.

Lahti, A. C., Weiler, M. A., Tamara Michaelidis, B. A., Parwani, A., & Tamminga, C. A. (2001). Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 25(4), 455–467.

Lamberink, H. J., Vinkers, C. H., Lancee, M., Damen, J. A. A., Bouter, L. M., Otte, W. M., & Tjebk, J. K. (2022). Clinical Trial Registration Patterns and Changes in Primary Outcomes of Randomized Clinical Trials From 2002 to 2017. *JAMA internal medicine*, 182(7), 779–782.

- Law, L. S., & Lo, E. A. (2016). A two-stage review process for randomized controlled trials: the ultimate solution for publication bias?. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 63(12), 1381–1382.
- Le Noury, J., Nardo, J. M., Healy, D., Jureidini, J., Raven, M., Tufanaru, C., & Abi-Jaoude, E. (2015). Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ (Clinical research ed.)*, 351, h4320.
- Li, N. X., Hu, Y. R., Chen, W. N., & Zhang, B. (2022). Dose effect of psilocybin on primary and secondary depression: a preliminary systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 296, 26–34.
- Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. (2017). Industry sponsorship and research outcome. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), MR000033.
- Lykos Therapeutics Announces Complete Response Letter for Midomafetamine Capsules for PTSD. (2024, 9 agosto). Lykos Therapeutics. <https://news.lykospbc.com/2024-08-09-Lykos-Therapeutics-Announces-Complete-Response-Letter-for-Midomafetamine-Capsules-for-PTSD>
- MacQueen, G., Santaguida, P., Keshavarz, H., Jaworska, N., Levine, M., Beyene, J., & Raina, P. (2017). Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Failed Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder, Dysthymia, and Subthreshold Depression in Adults. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 62(1), 11–23.
- Martinotti, G., Santacroce, R., Pettorruso, M., Montemitro, C., Spano, M. C., Lorusso, M., di Giannantonio, M., & Lerner, A. G. (2018). Hallucinogen Persisting Perception Disorder: Etiology, Clinical Features, and Therapeutic Perspectives. *Brain sciences*, 8(3), 47.
- Marwaha, S., Palmer, E., Suppes, T., Cons, E., Young, A. H., & Upthegrove, R. (2023). Novel and emerging treatments for major depression. *Lancet (London, England)*, 401(10371), 141–153.
- Mathieu, S., Boutron, I., Moher, D., Altman, D. G., & Ravaud, P. (2009). Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA*, 302(9), 977–984.
- Mathieu, S., Chan, A. W., & Ravaud, P. (2013). Use of trial register information during the peer review process. *PloS one*, 8(4), e59910.
- McFarlane A. C. (2010). The long-term costs of traumatic stress: intertwined physical and psychological consequences. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 9(1), 3–10.
- McIntyre, R. S., Carvalho, I. P., Lui, L. M. W., Majeed, A., Masand, P. S., Gill, H., Rodrigues, N. B., Lipsitz, O., Coles, A. C., Lee, Y., Tamura, J. K., Iacobucci, M., Phan, L., Nasri, F., Singhal, N., Wong, E. R., Subramaniapillai, M., Mansur, R., Ho, R., Lam, R. W., ... Rosenblat, J. D. (2020). The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 276, 576–584.

McIntyre, R. S., Rosenblat, J. D., Nemeroff, C. B., Sanacora, G., Murrough, J. W., Berk, M., ... & Stahl, S. (2021). Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation. *American Journal of Psychiatry*, 178(5), 383-399.

Mion, G., & Villevieille, T. (2013). Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS neuroscience & therapeutics*, 19(6), 370-380.

Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., ... & Doblin, R. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Focus*, 21(3), 315-328.

Mitchell, J. M., Ot'abora G, M., van der Kolk, B., Shannon, S., Bogenschutz, M., Gelfand, Y., Paleos, C., Nicholas, C. R., Quevedo, S., Balliett, B., Hamilton, S., Mithoefer, M., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Tzarfaty, K., Harrison, C., de Boer, A., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., & MAPP2 Study Collaborator Group (2023). MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Nature medicine*, 29(10), 2473–2480.

Mithoefer, M. (2004, 12 marzo). MDMA-Assisted Psychotherapy in People With Posttraumatic Stress Disorder. NCT00090064. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT00090064>

Mithoefer, M. (2010, 10 novembre). Study Comparing Three Doses of MDMA Along With Therapy in Veterans With Posttraumatic Stress Disorder. NCT01211405. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT01211405>

Mithoefer, M. (2018, 21 novembre). A Multi-Site Phase 3 Study of MDMA-Assisted Psychotherapy for PTSD (MAPP1). NCT03537014. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03537014>

Mithoefer, M. C., Mithoefer, A. T., Feduccia, A. A., Jerome, L., Wagner, M., Wymer, J., Holland, J., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., & Doblin, R. (2018). 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *The lancet. Psychiatry*, 5(6), 486–497.

Mitra-Majumdar, M., & Kesselheim, A. S. (2022). Reporting bias in clinical trials: Progress toward transparency and next steps. *PLoS medicine*, 19(1), e1003894.

Montgomery, C., & Roberts, C. A. (2022). Neurological and cognitive alterations induced by MDMA in humans. *Experimental neurology*, 347, 113888.

Moorthy, V. S., Karam, G., Vannice, K. S., & Kieny, M. P. (2015). Rationale for WHO's new position calling for prompt reporting and public disclosure of interventional clinical trial results. *PLoS medicine*, 12(4), e1001819.

Morgan, C. J., Mofeez, A., Brandner, B., Bromley, L., & Curran, H. V. (2004). Ketamine impairs response inhibition and is positively reinforcing in healthy volunteers: a dose-response study. *Psychopharmacology*, 172(3), 298–308.

Muthukumaraswamy, S. D., Forsyth, A., & Lumley, T. (2021). Blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. *Expert review of clinical pharmacology*, 14(9), 1133–1152

Naudet, F., Lemarchand, C., Chopin, R., & Paul, M. (2023, 29 marzo). Mapping the psychedelic bubble. OSF. <https://osf.io/bh8fk/>

Nemeroff C. B. (2007). Prevalence and management of treatment-resistant depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 68 Suppl 8, 17–25.

Nichols D. E. (2022). Entactogens: How the Name for a Novel Class of Psychoactive Agents Originated. *Frontiers in psychiatry*, 13, 863088.

NIDA. 2021, April 13. What is the history of MDMA?. Retrieved from <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/mdma-ecstasy-abuse/what-is-the-history-of-mdma> on 2024, February 18

Nierenberg, A. A., & DeCecco, L. M. (2001). Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 5-9.

Northern Stockholm Psychiatry. (2021, 1 gennaio). The Effect of Psilocybin on MDD Symptom Severity and Synaptic Density. NCT04630964. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04630964>

Nutt D. (2019). Psychedelic drugs-a new era in psychiatry?. *Dialogues in clinical neuroscience*, 21(2), 139–147.

Nutt, D. J. (2019, 7 gennaio). Psilocybin vs Escitalopram for Major Depressive Disorder: Comparative Mechanisms (Psilodep-RCT). NCT03429075. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03429075>

Nutt, D. J., King, L. A., & Nichols, D. E. (2013). Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(8), 577–585.

Oehen, P. (2006, 13 settembre). Study of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted Psychotherapy in People With Posttraumatic Stress Disorder. NCT00353938. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT00353938>

Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., ... & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature reviews Disease primers*, 2(1), 1-20.

Pacey, I. (2014, 14 ottobre). Randomized, Double-blind, Controlled of MDMA-assisted Psychotherapy in 12 Subjects With PTSD. NCT01958593. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT01958593>

Papakostas, G. I., Fava, M., & Thase, M. E. (2008). Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biological psychiatry*, 63(7), 699–704.

Papakostas, G. I., Salloum, N. C., Hock, R. S., Jha, M. K., Murrough, J. W., Mathew, S. J., Iosifescu, D. V., & Fava, M. (2020). Efficacy of Esketamine Augmentation in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 81(4), 19r12889.

Pathways, C. (2023). Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Administrations of COMP360 in Participants With TRD

Peking University. (01 maggio 2021). Esketamine Adjuvant Therapy for Patients With Chronic Visceral Pain Comorbid Major Depressive Disorder. NCT04847245. *ClinicalTrials.gov*. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04847245>

Pezawas, L. M., Dold, M., Fischer, G. (29 aprile 2021). Add-on Therapy With Edupression.Com® on Therapy Resistant Depressive Patients Treated With Nasal Esketamine Spray. NCT04843462. *ClinicalTrials.gov*. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04843462>

Popova, V., Daly, E. J., Trivedi, M., Cooper, K., Lane, R., Lim, P., Mazzucco, C., Hough, D., Thase, M. E., Shelton, R. C., Molero, P., Vieta, E., Bajbouj, M., Manji, H., Drevets, W. C., & Singh, J. B. (2019). Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *The American journal of psychiatry*, 176(6), 428–438.

Powell-Smith, A., & Goldacre, B. (2016). The TrialsTracker: Automated ongoing monitoring of failure to share clinical trial results by all major companies and research institutions. *F1000Research*, 5, 2629.

Preller, K. (2020, 8 giugno). Clinical and Mechanistic Effects of Psilocybin in Alcohol Addicted Patients. NCT04141501. *ClinicalTrials.gov*. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04141501>

Qiao, H. (01 marzo 2021). S-ketamin Premedication in Pediatric EENT Surgery. NCT04757675. *ClinicalTrials.gov*. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04757675>

Raison, C. L., Sanacora, G., Woolley, J., Heinzerling, K., Dunlop, B. W., Brown, R. T., Kakar, R., Hassman, M., Trivedi, R. P., Robison, R., Gukasyan, N., Nayak, S. M., Hu, X., O'Donnell, K. C., Kelmendi, B., Sloschower, J., Penn, A. D., Bradley, E., Kelly, D. F., Mletzko, T., ... Griffiths, R. R. (2023). Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 330(9), 843–853.

Ramagopalan, S., Skingsley, A. P., Handunnetthi, L., Klingel, M., Magnus, D., Pakpoor, J., & Goldacre, B. (2014). Prevalence of primary outcome changes in clinical trials registered on *ClinicalTrials.gov*: a cross-sectional study. *F1000Research*, 3, 77.

Rhee, T. G., Davoudian, P. A., Sanacora, G., & Wilkinson, S. T. (2023). Psychedelic renaissance: Revitalized potential therapies for psychiatric disorders. *Drug discovery today*, 28(12), 103818.

Roscoe, J., & Lozy, O. (2022). Can psilocybin be safely administered under medical supervision? A systematic review of adverse event reporting in clinical trials. *Drug Science, Policy and Law*, 8, 20503245221085222.

Rucker, J. (2020, 1 settembre). Psilocybin in Depression Resistant to Standard Treatments. NCT04959253. ClinicalTrials.gov. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04959253>

Rucker, J. J. H., Iliff, J., & Nutt, D. J. (2018). Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology*, 142, 200–218.

Ruehl, M., Hammond, G., & Johnston, I. (2024, 10 febbraio). Investors pile into psychedelic drug start-ups tackling mental health. *Financial Times*. <https://www.ft.com/content/4a2e856c-4736-4b8b-9323-583bb1dbe8f4>

Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *The American journal of psychiatry*, 163(11), 1905–1917.

Sarmanlu, M., Kuypers, K. P. C., Vizeli, P., & Kvamme, T. L. (2024). MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Growing evidence for memory effects mediating treatment efficacy. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 128, 110843.

Schilt, T., de Win, M. M., Koeter, M., Jager, G., Korf, D. J., van den Brink, W., & Schmand, B. (2007). Cognition in novice ecstasy users with minimal exposure to other drugs: a prospective cohort study. *Archives of general psychiatry*, 64(6), 728–736.

Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., & CONSORT Group (2010). CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, c332.

Scott, A., Rucklidge, J. J., & Mulder, R. T. (2015). Is Mandatory Prospective Trial Registration Working to Prevent Publication of Unregistered Trials and Selective Outcome Reporting? An Observational Study of Five Psychiatry Journals That Mandate Prospective Clinical Trial Registration. *PloS one*, 10(8), e0133718.

Simonsson, O., Carlbring, P., Carhart-Harris, R., Davis, A. K., Nutt, D. J., Griffiths, R. R., Erritzoe, D., & Goldberg, S. B. (2023). Assessing the risk of symptom worsening in psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Psychiatry research*, 327, 115349.

Sloshower, J., Skosnik, P. D., Safi-Aghdam, H., Pathania, S., Syed, S., Pittman, B., & D'Souza, D. C. (2023). Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: An exploratory placebo-controlled, fixed-order trial. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 37(7), 698–706.

Smyth, R. M., Kirkham, J. J., Jacoby, A., Altman, D. G., Gamble, C., & Williamson, P. R. (2011). Frequency and reasons for outcome reporting bias in clinical trials: interviews with trialists. *BMJ (Clinical research ed.)*, 342, c7153.

Souery, D., Papakostas, G. I., & Trivedi, M. H. (2006). Treatment-resistant depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 67 Suppl 6, 16–22.

Steenkamp, M. M., Litz, B. T., Hoge, C. W., & Marmar, C. R. (2015). Psychotherapy for Military-Related PTSD: A Review of Randomized Clinical Trials. *JAMA*, 314(5), 489–500.

Studerus, E., Kometer, M., Hasler, F., & Vollenweider, F. X. (2011). Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(11), 1434–1452.

Summerskill, W., Collingridge, D., & Frankish, H. (2009). Protocols, probity, and publication. *Lancet (London, England)*, 373(9668), 992.

Swanson, M. J., Johnston, J. L., & Ross, J. S. (2021). Registration, publication, and outcome reporting among pivotal clinical trials that supported FDA approval of high-risk cardiovascular devices before and after FDAAA. *Trials*, 22(1), 817.

The Drug Development Process. (2018, 1 aprile). U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>

Thomas, E. T., & Heneghan, C. (2022). Catalogue of bias: selective outcome reporting bias. *BMJ evidence-based medicine*, 27(6), 370–372.

Turner, E. H., Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., & de Vries, Y. A. (2022). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy: Updated comparisons and meta-analyses of newer versus older trials. *PLoS medicine*, 19(1), e1003886.

University of Chicago. (2022, 11 maggio). Effects of Stimulants on Behavioral and Neural Markers of Social Motivation, Ability, and Neural Markers of Social Function. NCT05379959. *ClinicalTrials.gov*. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05379959>

University of Helsinki. (2018, 1 settembre). Psilocybin and Depression. NCT03380442. *ClinicalTrials.gov*. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03380442>

University of Zurich. (2019, 11 marzo). Clinical, Neurocognitive, and Emotional Effects of Psilocybin in Depressed Patients - Proof of Concept. NCT03715127. *ClinicalTrials.gov*. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03715127>

Usona Institute. (2019, 15 ottobre). A Study of Psilocybin for Major Depressive Disorder (MDD). NCT03866174. *ClinicalTrials.gov*. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03866174>

van der Steen, J. T., van den Bogert, C. A., van Soest-Poortvliet, M. C., Fazeli Farsani, S., Otten, R. H., Ter Riet, G., & Bouter, L. M. (2018). Determinants of selective reporting: A taxonomy based on content analysis of a random selection of the literature. *PloS one*, 13(2), e0188247.

Vedula, S. S., Bero, L., Scherer, R. W., & Dickersin, K. (2009). Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *The New England journal of medicine*, 361(20), 1963–1971.

Velea, D., Hautefeuille, M., Vazeille, G., & Lantran-Davoux, C. (1999). Nouvelles drogues synthétiques empathogènes [New synthesis empathogenic agents]. *L'Encephale*, 25(5), 508–514.

Veraart, J. K. E., Smith-Apeldoorn, S. Y., Spijker, J., Kamphuis, J., & Schoevers, R. A. (2021). Ketamine Treatment for Depression in Patients With a History of Psychosis or Current Psychotic Symptoms: A Systematic Review. *The Journal of clinical psychiatry*, 82(4), 20r13459.

Vollenweider, F. X., & Preller, K. H. (2020). Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nature reviews. Neuroscience*, 21(11), 611–624.

von Rotz, R., Schindowski, E. M., Jungwirth, J., Schuldt, A., Rieser, N. M., Zahoranszky, K., ... & Vollenweider, F. X. (2023). Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *EClinicalMedicine*, 56.

Wajs, E., Aluisio, L., Holder, R., Daly, E. J., Lane, R., Lim, P., George, J. E., Morrison, R. L., Sanacora, G., Young, A. H., Kasper, S., Sulaiman, A. H., Li, C. T., Paik, J. W., Manji, H., Hough, D., Grunfeld, J., Jeon, H. J., Wilkinson, S. T., Drevets, W. C., ... Singh, J. B. (2020). Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *The Journal of clinical psychiatry*, 81(3), 19m12891.

Wang, D. X. (2020, 19 giugno). Low-dose S-Ketamine and Postpartum Depression in Parturients With Prenatal Depression. NCT03927378. [ClinicalTrials.gov. https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03927378](https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03927378)

Wang, D-X. (19 giugno 2020). Low-dose S-ketamine in Women With Prenatal Depression. NCT04414943. [ClinicalTrials.gov. https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04414943](https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04414943)

Wang, S. M., Kim, N. Y., Na, H. R., Lim, H. K., Woo, Y. S., Pae, C. U., & Bahk, W. M. (2021). Rapid onset of intranasal esketamine in patients with treatment resistant depression and major depression with suicide ideation: a meta-analysis. *Clinical psychopharmacology and neuroscience*, 19(2), 341.

Wang, X. (20 febbraio 2022). Effects of Esketamine on Postpartum Depression. NCT05229913. [ClinicalTrials.gov. https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05229913](https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05229913)

Watkins, L. E., Sprang, K. R., & Rothbaum, B. O. (2018). Treating PTSD: A review of evidence-based psychotherapy interventions. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 12, 258.

Wolfson, P. (2015, 14 maggio). MDMA-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With a Life-Threatening Illness. NCT02427568. [ClinicalTrials.gov. https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT02427568](https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT02427568)

Wolfson, P. E., Andries, J., Feduccia, A. A., Jerome, L., Wang, J. B., Williams, E., Carlin, S. C., Sola, E., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., & Doblin, R. (2020). MDMA-assisted psychotherapy for treatment of anxiety and other psychological distress related to life-threatening illnesses: a randomized pilot study. *Scientific reports*, 10(1), 20442.

Wu, A. W. (01 dicembre 2021). Intravenous Esketamine on Prevention of Postoperative Depression in Patients Undergoing Cardiac Surgery. NCT05155969. *ClinicalTrials.gov*. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05155969>

Yazar-Klosinski, B. (2020, 2 settembre). A Multi-Site Phase 3 Study of MDMA-Assisted Psychotherapy for PTSD (MAPP2). NCT04077437. *ClinicalTrials.gov*. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04077437>

Yehuda, R., Hoge, C. W., McFarlane, A. C., Vermetten, E., Lanius, R. A., Nievergelt, C. M., Hobfoll, S. E., Koenen, K. C., Neylan, T. C., & Hyman, S. E. (2015). Post-traumatic stress disorder. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15057.

Yu, L. M. (10 febbraio 2021). Effect of Low-dose Esketamine on Postoperative Depression in Patients With Breast Cancer. NCT04850937. *ClinicalTrials.gov*. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04850937>

Zanos, P., & Gould, T. D. (2018). Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular psychiatry*, 23(4), 801–811.

Zhang, S., Liang, F., & Li, W. (2017). Comparison between publicly accessible publications, registries, and protocols of phase III trials indicated persistence of selective outcome reporting. *Journal of clinical epidemiology*, 91, 87–94.

Zou, C. X., Becker, J. E., Phillips, A. T., Garritano, J. M., Krumholz, H. M., Miller, J. E., & Ross, J. S. (2018). Registration, results reporting, and publication bias of clinical trials supporting FDA approval of neuropsychiatric drugs before and after FDAAA: a retrospective cohort study. *Trials*, 19(1), 581.

Zwierzyna, M., Davies, M., Hingorani, A. D., & Hunter, J. (2018). Clinical trial design and dissemination: comprehensive analysis of clinicaltrials.gov and PubMed data since 2005. *BMJ (Clinical research ed.)*, 361, k2130.

Appendici

Allegato 4: protocollo registrato su Open Science Framework della ricerca più ampia di cui questa fa parte

Selective reporting in trials of psychedelic drugs for mental disorders

Introduction

Selective reporting of outcome data (“outcome reporting bias”) refers to trialists selecting results for publication based on the results of a subset of the initially measured outcomes¹. There is consistent evidence that outcomes that are statistically significant are more likely to be reported than those that are not, with odds ratios ranging from 2.2 to 4.7². The exact prevalence of selective reporting is unclear, but an analysis of an inception cohort of all clinical drug trials reviewed by Dutch institutional review boards (IRBs) in 2007 indicated a prevalence of 5.9% among randomized trials³. Another inception cohort of trials approved by Finnish IRBs in 2007 estimated that 16% of trials had primary outcome discrepancies between approved protocols and publications, and 23% between approved protocols and registries⁴. Previous investigations examined heterogeneous collections of specialties, indications and interventions by tallying discrepancies linked to significant findings⁵ or comparing estimates between trials with and without primary outcome changes⁶. In contrast, selective reporting for specific, potentially very profitable, treatments, particularly in key junctures such as in the period leading to or immediately preceding approval, has not been examined. The booming psychedelic market provides an interesting case study in this sense, with at least three drugs either recently approved or being considered for approval for mental health conditions in the near future.

Esketamine is the first psychedelic drug approved by the Food and Drug Administration (FDA) for a mental disorder, approved in 2019 for treatment-resistant depression (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211243Orig1s000TOC.cfm). MDMA-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder (PTSD) and psilocybin for depression are considered close to regulatory approval^{7,8}, with MDMA scheduled by the FDA for priority review, with a decision due in August 2024⁹.

Study objectives:

We will focus on randomized controlled trial of esketamine, psilocybin and MDMA for mental health conditions. Our study aims are:

1. To estimate the prevalence of outcome reporting bias
2. To examine whether discrepancies between planned and reported outcomes are associated with more outcomes favoring the intervention, in terms of statistical significance or effect size (ES)
3. To estimate the prevalence of publication bias (i.e., trials that were completed but with no results publicly available)
3. To examine whether psychedelic industry involvement is associated with an increase in outcome reporting bias

Method.

Study identification and selection

We will use a publicly available inception cohort (<https://osf.io/yfv9n>) of intervention trials registered on clinicaltrials.gov. This cohort includes trials of hallucinogenic drugs, alone or in combination with another intervention, compared to placebo or active comparators, in patients with any mental health condition. The protocol for the search and identification of the trials and development of the cohort is also publicly available (<https://osf.io/z8tfh>). The searches for the development of the cohort were performed in March 2023.

Inclusion and exclusion criteria

We will include:

- a. Randomized controlled trials with at least one efficacy outcome, whether primary or not. This includes phase 2 or later trials, including dose finding studies.
- b. Including participants with symptoms or a diagnosis of a mental disorder. Studies on healthy participants will be excluded.
- c. Assessing the efficacy of esketamine, MDMA or psilocybin, either alone or in combination with another intervention, e.g. psychotherapy

- d. Including a control or comparison condition. If the substance of interest is included in both the intervention or control condition, it has to differ by dose, mode of administration or other elements allowing comparison.
- e. Including at least one efficacy outcome relating to symptoms or a diagnosis of mental disorders. General measures of distress, functioning or psychopathology will also be considered eligible.

Identification of protocols and publications reporting results

For each trial, we will search for the trial protocol (all available versions), statistical analysis plan (SAP) and any publications reporting outcomes.

For the trial protocol and SAP, we will first examine whether any of them are available on Clinicaltrials.gov, checking both the most recent version of the registration, and any previous versions. We will then check sponsor websites for any listed protocols or SAPs. Finally, we will also check the supplementary material of publications reporting results. We will distinguish between the original version of the protocol/SAP, the last version preceding enrollment of the first participant, and the final version of the protocol.

To identify publications reporting results we will first examine those listed with the trial record on Clinicaltrials.gov and then search PubMed and Google Scholar using primarily NCT Clinicaltrials.gov registration number, or, if no publications are identified in this way, the study acronym, study drug, disease and investigator name. Finally, we will also check sponsor websites for any publications reporting data from the trial. We will distinguish between peer-reviewed and non-peer-reviewed publications, with the latter including pre-prints, conference abstracts, press releases etc. Non-peer-reviewed publications will only be considered if no peer-reviewed publication reporting on the primary outcomes is identified. We will classify each identified publication as primary (containing the study results and conclusions on the full sample and for the primary outcomes for the single trial) and secondary (e.g., interim, post-hoc, subgroup, pooled analyses including the trial).

For studies where no publications reporting results are identified, we will note their status on Clinicaltrials.gov and whether any results have been posted.

Classification of trial registration

Trials will be classified as prospectively registered if either (a) date of submission to clinicaltrials.gov or (b) the date of a protocol version evaluated as reliably time-frozen, precede the enrollment of the first patient, or follow it by 1 month or less. Retrospectively registered trials will be defined as (a) date of submission to clinicaltrials.gov postdates recruitment by more than 1 month; or (b) a dated protocol is available, but it either the date postdates recruitment by more than 1 month or the protocol version is not evaluated as reliably time-frozen.

Data extraction

For protocols and SAPs, the version of reference will be the latest version preceding enrollment of the 1st participant. If no protocols or SAPs are identified, we will use the last version of the trial registration that precedes enrollment of the first participant on Clinicaltrials.gov.

If there is information about the exact date at which recruitment started from any of the documents identified (protocol, SAP, publication, company documents etc), we will use that date. Discrepancies between dates will be analyzed on a case-by-case basis. If there is no information about the date on enrollment of the first participant, the study start date as listed on Clinicaltrials.gov will be used.

From Clinicaltrials.gov, protocols and SAPs, for each study, we will extract:

1. Date of submission to the trial registry, as well as planned start date and start of recruitment.
2. Primary outcome(s)/POs (definition, measurement, timepoint, analysis including any scoring choices or conversion, e.g. ,dichotomization of continuous scores), including any changes to the initially declared PO. In case of changes, we will extract information about the nature and date of the change, noting whether it predates enrollment of 1st patient or, if that date is unknown, study start date.
4. Other outcomes, provided they are reported in the abstract of an identified publication (see data extraction from primary publications)
5. Trial characteristics: study phase, target population, intervention and comparator, planned sample size and whether any results are available on clinicaltrials.gov
5. Recruitment status, using the categories on clinicaltrials.gov
6. Principal investigator and affiliation
7. Sponsorship (trial funding, funding for the principal investigator)

From primary publications, we will extract the following:

1. Publication year, first, last and corresponding author
2. Study start date (i.e., enrollment of 1st patient, if available)
3. Primary outcomes defined in the trial registry or protocol. If none of the primary outcomes in the trial registry or protocol are reported in the primary publication, we will also check secondary publications, to examine if single-trial results (i.e., not pooled with other trials) for the primary outcome are made available
4. Other outcomes reported in the abstract
5. Number of patients randomized and number analysed by treatment group
6. Study sponsorship
7. Financial and non-financial conflicts of interest (COIs) reported by the authors

Identification of discrepancies in primary outcomes and outcomes reported in the abstract

Discrepancies will be defined as changes between the last version of the protocol that precedes enrollment of the 1st patient (or actual study start date from clinicaltrials.gov, if the date is not known) and the publication. For retrospectively registered trials, we will consider the earliest available version of the protocol.

Discrepancies will be assessed for the primary outcome and any other outcomes reported in the abstract of the publication. A trial outcome is considered as composed of two elements:

- (a) instrument used/assessment method, including any scoring choice, conversion, dichotomization for evaluation;
- (b) timing of assessment

Separately, we will evaluate the primary data analysis approach, as specified in the SAP, which is often common for more outcomes.

The following discrepancies will be considered:

1. Outcome non-reporting: An outcome present in the protocol/SAP/trial registration is not reported in the publication.
2. Outcome addition: An outcome reported in the publication is not present in the protocol/SAP/trial registration
3. Outcome switching: An outcome present in the protocol/SAP/trial registration as primary is reported in the publication as secondary (downgrading) or an outcome present in the protocol/SAP/trial registration as secondary is reported in the publication as primary (upgrading)
- (4) Changing analytic approach: the primary analytic approach is changed between the protocol/SAP and the publication

Subsequently, for each outcome with at least one discrepancy we will examine whether the discrepancy can be judged as favoring the intervention. We will consider the following situations:

1. The discrepant outcome (i.e., added, selectively reported, changed analytic approach) is “better looking” in terms of stational significance (e.g., smaller p value) or effect size (when reported or can be recalculated) than the original outcome without the changes; or
2. The discrepant outcome is emphasized in the Discussion or Conclusion part of the abstract; or
3. The non-reported outcome is non-significant (when sufficient information is available for example on clinicaltrials.gov to compute an effect)

We will evaluate statistical significance and effect size both from the publication results as reported by the authors and, if available, from the trial outcome data reported on clinicaltrials.gov. If effect sizes are not reported or are reported in a format that makes comparison difficult (e.g., partial eta squared), we will recalculate it as standardized mean difference or odds ratios, as appropriate.

Definition of industry involvement

Industry involvement will be defined as follows:

1. The trial is funded by the drug manufacturer, either partially or fully, including by providing free medication; or
2. Any of the authors listed on the protocol, SAP or publication are directly affiliated (i.e., employees, owners, or reporting owning stock) with the drug manufacturer; or
3. Any of the authors listed on the protocol, SAP or publication have other types of financial conflict of interest with the psychedelic industry in general (drug manufacturer or others)

The information about industry involvement will be extracted from all available sources: clinicaltrials.gov, protocols, publications, company websites, Open Payments (only for Janssen, the sponsor of esketamine) and through web searches of the principal investigators listed on the protocol and on clinicaltrials.gov, as well as of the

authors listed on the publications. Both primary and secondary publications identified will be examined to identify financial COIs, to account for situations of inconsistent reporting.

Industry involvement will be classified further as direct (condition 1 or 2) or indirect (condition 3)/none

All data extraction will be implemented by two independent researchers and discrepancies will be resolved by consultation with a third researcher.

Outcomes:

The primary outcome of our analysis is the proportion of trials with at least one discrepant outcome (primary or any outcome reported in the abstract), as defined in the section “*Identification of discrepancies in primary outcomes and outcomes reported in the abstract*”

from the total number of trials that meet our inclusion criteria. For our primary analysis, any discrepancy will be considered, regardless of whether it is judged as favoring the intervention or not.

Secondary outcomes:

1. Proportion of trials with discrepancies judged as favoring the intervention
2. Proportion of trials with more than one change in the outcomes evaluated
3. Publication bias: proportion of trials listed as terminated or completed for which we cannot identify any publication and for which no results are reported on clinicaltrials.gov

Data analysis

Data will be synthesized descriptively, as counts and proportions and confidence intervals, computed using the Clopper-Pearson method.

We hypothesize that trials with industry involvement are more likely to have outcome reporting bias.

For this analysis, we will recode outcome reporting bias dichotomously: present (at least one discrepancy) vs absent (no discrepancy).

We will fit unadjusted (bivariate) and adjusted (multivariate) logistic regression models with the following predictors: (1) whether the trial was prospectively registered (Y/N); (2) industry involvement (direct/indirect/none) (4) study drug (esketamine/MDMA/psilocybin); (5) comparator (active/placebo); (6) RCT phase (Phase III/others); (7) results available on Clinicaltrials.gov (Y/N); (8) other trial characteristics such as type of disorder, depending on the available information.

We will perform sensitivity analysis:

- (1) Excluding trials that were not prospectively registered;
- (2) Varying the definition of outcome reporting bias to consider:
 - (2a) trials with at least one discrepancy judged as favoring the intervention versus trials without (i.e., no discrepancy or discrepancies not judged as favoring the intervention)
 - (2b) trials with at least three discrepancies versus trials with two or less, regardless of whether any of the discrepancies is judged as favoring the intervention
 - (2c) trials where the discrepancy consists in changing the analysis plan versus trials with no discrepancies or other types of discrepancies
- (3) Reclassifying industry involvement dichotomously: Yes (any of the conditions 1, 2, or 3 listed at the industry involvement section) versus No

References:

1. Hutton JL, Williamson PR. Bias in Meta-Analysis Due to Outcome Variable Selection Within Studies. *Journal of the Royal Statistical Society Series C: Applied Statistics* 2002; **49**(3): 359-70.
2. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias - an updated review. *PLoS One* 2013; **8**(7): e66844.
3. van den Bogert CA, Souverein PC, Brekelmans CTM, et al. Primary endpoint discrepancies were found in one in ten clinical drug trials. Results of an inception cohort study. *J Clin Epidemiol* 2017; **89**: 199-208.
4. Chan A-W, Pello A, Kitchen J, et al. Association of Trial Registration With Reporting of Primary Outcomes in Protocols and Publications. *JAMA* 2017; **318**(17): 1709-11.
5. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *Jama* 2009; **302**(9): 977-84.

6. Chen T, Li C, Qin R, et al. Comparison of Clinical Trial Changes in Primary Outcome and Reported Intervention Effect Size Between Trial Registration and Publication. *JAMA Netw Open* 2019; **2**(7): e197242.
7. Lamkin M. Prescription Psychedelics: The Road from FDA Approval to Clinical Practice. *The American Journal of Medicine* 2022; **135**(1): 15-6.
8. Goldhill O. As psychedelics near approval, there's no consensus on how they work. STAT. 2023 07/03/2023.
9. Meara K. FDA Accepts NDA, Grants Priority Review to First Ever MDMA-Assisted Therapy for PTSD. *Drug Topics*. 2024 02/12/2024.

Allegato 2: lista delle molecole psichedeliche incluse da Naudet e colleghi (2023) nella coorte di partenza

Target	Class	Drug Name	Alias
5-HT2A agonist	Indolamine	LSD	LSD-25
		LSA	Ergine
		DMT	Dimethyltryptamine
	Phenethylamine	Mescaline	-
		MDA	3,4-Methylenedioxyamphetamine
		PMA	para-Methoxyamphetamine
		25I-NBOMe	-
		2C-B	Nexus, 4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine
	Amphetamine	MDMA	Ecstasy, 3,4-Methylenedioxy methamphetamine
		DOM	STP, 2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamine
TMA		Trimethoxyamphetamine	
-	Psilocybin	Psilocybe	
NMDA antagonist	Arylcyclohexylamine	Phencyclidine	PCP
		Ketamine	-
		Esketamine	S-Ketamine
	Morphinan	DXM	Dextromorphan, DXO
Kappa Opioid Receptor agonist	Salvinorin	Salvinorin A	-

Table 1 : Selected hallucinogens