ISSN 2035-0686

Official Journal of the ISPLAD

ourna ermatoli



International-Italian Society of Plastic-Regenerative and Oncologic Dermatology

ISPLAD

An Indian clinical trial to assess wound healing activity and safety of Fitostimoline® 15% + 1% cream as topical treatment of different type of wounds

> Alok Chaturvedi, Rajul Meswani, Shital Shah, Saumil Desai, Jayesh Lele, Pankaj Mehta, Atul Mashru, Hasmukh Shah, Saurabh Dani, Manisha Desai, Deepak Jumani, Mohini Velapurkar, Smita Lele

A case of labia majora augmentation with hyaluronic acid implant

Elena Fasola, Franco Anglana, Stefano Basile, Gianfranco Bernabei, Maurizio Cavallini

The anti-apoptotic activity of Psittacofulvin in transplanted hair bulbs

Fabio Rinaldi, Giammaria Giuliani

A multicentric study on the efficacy of an integrator containing bromelain and Centella asiatica triterpenes (Teleangyl® PEFS) in the cellulite treatment

Andrea Romani, Antonino Di Pietro, Mariuccia Bucci, Antonio Di Maio, Pietro Cazzola

Evaluation of the efficacy of a cream with purified omental lipids (P.O.L.) in the management of peri-lesional skin in chronic vascular ulcers

> Roberto Polignano, Pia Terriaca, Alessandra Pavanelli, Ornella Forma, Ileana De Ponti, Adele Sparavigna

> > **NUTRIDERMATOLOGY**

Food supplements: the italian and european legislative framework at a glance

Anna Paonessa (con la collaborazione di Mariuccia Bucci)

GUIDELINES

Guidelines on the procedure of autologous fat implant

Ruben Oddenino

n caso di mancata consegna restituire al mittente che si impegna a pagare la relativa tassa 45% - art. 2 comma 20/B legge 662/96 - Milano





ALITÀ

liche, ha rescita

ti a studio

Integratori alimentari: uno sguardo al quadro normativo italiano e comunitario

Anna Paonessa con la collaborazione di Mariuccia Bucci



Summary

Food supplements: the italian and european legislative framework at a glance

The nutritional supplement market is regulated at European level by Directive 2002/46/EC of 10 June 2002. Food supplements are concentrated sources of nutrients or other substances with nutritional or physiological effect, alone or in combination, whose purpose is to supplement the normal diet. Their effect is to contribute to wellness without therapeutic objectives. Foods and food supplements are subject to all regulations applicable to food. In Italy, legislation has been transposed and implemented by Legislative Decree No 169, May 21, 2004. In line with current legislation, food supplements must ensure the safe use, in terms of type and concentration of the substances used, functions and usage instructions: the nutritional and physiological effects must be justified by sound scientific basis. A dietary supplement in Italy must be notified to the Ministry of Health to the time of its launch in authorized channels (pharmacies, herbalists, retailers and supermarkets): this procedure is a valid way to assess the suitability of the composition and the instructions on the label, including any warnings. Supplements that have successfully completed the notification process, can be found in a special register on the website of the Ministry of Health. Pre-packaged products with herbal ingredients, if they have not therapeutic purpose, fall into supplements' category. The legislation only allows the use of herbal ingredients in supplements that have recorded a "significant" use and that gave evidence in favour of security, otherwise it is considered a "novel ingredient" and therefore needs a prior authorization (Reg. 258/97/EC). The lists of plants allowed or not allowed for use in food supplements are available on the website of the Ministry of Health. The EC Regulation 1924/2006 on the nutritional and health claims of food represents a further milestone for the legislation on food supplements, because it aims to harmonize the different laws in the EU relate to nutrition and health claims that may be present in all forms of communication to promote a commercial product. According to the Regulation 1924/2006, the nutritional and health claims must be scientifically proven, must be well defined and verifiable; general and non specific health properties cannot be attributed to food, and thus also to food supplements. In summary, European legislation has the following objectives: ensuring a high level of consumer protection by prohibiting claims in which food and health characteristics are not scientifically proven; increase a legal and fair competition between operators, to promote and protect innovation. The nutritional or health claims must not be false, ambiguous or misleading to give rise to doubts about the clarity or the nutritional adequacy of other foods, encourage an excessive consumption of a food or a supplement; state, suggest or imply that a balanced and varied diet cannot generally provide adequate amounts of all nutrients; refer to changes in body functions which could create fear in the consumer, both through written text and graphs, figures or symbols. Based on the opinion expressed by EFSA, the European Commission and Member Countries will authorize or not the claim, issuing a decision on the European Official Journal.

KEY WORDS: Nutritional supplement market, Food supplements, Herbal ingredients, Directive 2002/46/EC, Legislative Decree No 169, May 21, 2004, EC Regulation 1924/2006 on Nutritional and Health Claims

La direttiva europea 2002/46/CE e il suo recepimento in Italia

Il settore degli integratori alimentari è regolamentato a livello europeo dalla *Direttiva* 2002/46/CE del 10 giugno 2002, nata con lo scopo sia di assicurare un elevato livello di tutela della salute pubblica, sia una circolazione libera di questi prodotti all'interno dell'Unione Europea, garantendo che gli integratori abbiano un'etichettatura adeguata e appropriata.

Secondo la direttiva, per integratori alimentari si intendono "prodotti alimentari destinati ad integrare la dieta normale e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali vitamine e minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, sia monocomposti che pluricomposti". Sono presentati in forma di tavolette, capsule, compresse, bustine di polveri, fiale di liquidi, flaconcini e flaconi a contagocce ed altre forme similari di liquidi e polveri per fornire un apporto predefinito di nutrienti e/o sostanze ad effetto fisiologico.

Due elementi chiave emergono dalla normativa europea, di massima rilevanza ai fini di una definizione del settore. In primo luogo la definizione di integratore, dove emergono quattro punti salienti:

- gli integratori alimentari sono alimenti e quindi regolamentati come tali e perciò soggetti a tutte le regole e norme applicabili agli alimenti;
- lo scopo di questi prodotti è di supplementare, integrare la dieta normale;
- gli integratori alimentari sono fonti concentrate di nutrienti o altre sostanze con effetto nutrizionale (ad esempio vitamine, minerali ecc.) o fisiologico (ad esempio estratti vegetali), da soli o in combinazione;
- gli integratori vengono commercializzati in forme predosate, e cioè destinati ad essere assunti in piccole quantità misurabili e misurate.

In secondo luogo il ruolo fisiologico degli integratori (inteso come un effetto "salutistico" volto a contribuire specificamente al benessere dell'organismo su base non nutrizionale, senza obiettivi di cura) e l'allargamento del quadro dei componenti dalle vitamine/minerali ad una più vasta gamma che comprende anche determinati derivati vegetali. Non a caso infatti la direttiva include il seguente punto: "esiste un'ampia

gamma di sostanze nutritive e di altri elementi che possono far parte della composizione degli integratori alimentari, ed in particolare, ma non in via esclusiva vitamine, minerali, aminoacidi, acidi grassi, fibre ed estratti di origine vegetale".

In Italia la normativa è stata recepita e attuata con il *Decreto legislativo n. 169 del 21 maggio 2004*, che ha inquadrato il ruolo e la finalizzazione degli integratori alimentari parallelamente alla profonda evoluzione che si è andata affermando al riguardo.

In linea con le normative vigenti l'integratore deve quindi assicurare:

- sicurezza d'uso, in termini di tipologia e concentrazione delle sostanze utilizzate;
- funzioni e modalità d'uso: l'integratore deve caratterizzarsi per il suo effetto nutritivo e fisiologico, che deve essere legittimato da validi presupposti scientifici.

Tali punti sono molto importanti perché rappresentano un elemento informativo essenziale per orientare nelle scelte e favorire corretti comportamenti da parte dei consumatori in funzione delle specifiche esigenze individuali. Per risultare utile in tal senso deve necessariamente riguardare lo specifico effetto coadiuvante che il prodotto è in grado di svolgere:

- corrispondenza tra valori dichiarati e quelli effettivamente riscontrabili, per quanto riguarda i contenuti delle sostanze ad attività nutritiva o fisiologica utilizzate, per il periodo di shelf-life del prodotto, tenendo conto degli intervalli di tolleranza analitica ammessi dalla normativa nazionale;
- composizione, supportata da un adeguato razionale scientifico che correli le sostanze ad attività nutritiva o fisiologica contenute all'effetto nutritivo o fisiologico attribuito al prodotto;
- chiarezza delle informazioni in etichetta, in termini di composizione, attività svolta dal prodotto ed eventuali avvertenze, in linea con i requisiti di etichettatura del DLG 169/2004 e con le circolari emanate in materia.

La Direttiva rappresenta solo un primo passo nel processo di armonizzazione normativo in quanto si limita a considerare vitamine e minerali, mentre per le altre sostanze si attende la definizione di regole specifiche; contiene infatti l'elenco delle vitamine e dei minerali consentiti, con le relative fonti. La direttiva comunitaria non stabilisce i livelli di apporto vitaminicominerali ammessi.

Il processo di definizione degli apporti sicuri, partendo dalle valutazioni del *Comitato Scientifico dell'Alimentazione dell'UE* e poi *dell'EFSA*, si è concluso e dovrà essere oggetto di una normativa comunitaria.

Il Decreto legislativo 169/2004, per colmare, ove possibile, la carenza di parametri tecnico-nomativi comunitari, applicabili alle sostanze diverse da vitamine e minerali, eleva a riferimento normativo le Linee guida ministeriali sugli integratori per i punti non ancora armonizzati (es. livelli massimi di vitamine e minerali) e pone le basi per un programma nazionale di interventi finalizzato ad elevare il livello di tutela del settore.

a procedura di notifica

Gli integratori alimentari devono essere notificati al Ministero della Salute al momento dell'immissione sul mercato nei canali autorizzati (farmacie, erboristerie, DO e GDO): tale procedura rappresenta un valido sistema per accertare l'idoneità della composizione e delle indicazioni in etichetta, comprese le eventuali avvertenze. La procedura di notifica ha da sempre rappresentato un valido sistema per accertare l'idoneità della composizione e delle indicazioni degli integratori. Pur comportando il solo onere della trasmissione dell'etichetta del prodotto al momento dell'immissione sul mercato, non esonera le imprese interessate dal tenere a disposizione tutta la documentazione necessaria a supportare le proprietà di un dato prodotto.

Il Ministero, infatti, laddove ritenga necessario, chiede specifica documentazione su:

- razionale alla base della composizione del prodotto stesso;
- sui diversi costituenti (valutati non solo singolarmente ma anche per la possibilità di effetti tra loro interferenti);
- sulla adeguatezza delle quantità di assunzione consigliate sui metodi di analisi;
- sulla sicurezza d'uso (compresi gli aspetti relativi alla purezza e alla presenza di specifici contaminanti).

Gli integratori che hanno concluso favorevolmente la procedura di notifica sono reperibili in un apposito Registro sul portale del *Ministero della Salute*.

Etichettatura

Per quanto riguarda l'etichettatura, deve essere chiara e trasparente; norme regolatorie sono previste nel decreto 169 e altre sono state aggiunte dal *Ministero della Salute* sotto forma di circolari. Sulle problematiche ascrivibili alla possibilità di reazioni avverse, non contemplate nelle informazioni contenute nell'etichettatura, esistono indicazioni precise del *Ministero* che, per determinate tipologie di erbe, prevedono che chi le commercia riporti delle avvertenze particolari.

Poiché stiamo parlando di integratori e non di farmaci le indicazioni obbligatorie devono comparire ben chiare in etichetta.

Tutti questi prodotti, prima dell'immissione in commercio, sono comunque notificati al Ministero, che è in grado di monitorare le varie situazioni, incluso ciò che le aziende scrivono in etichetta; se tutto è regolare, le aziende hanno da parte delle autorità una sorta di "silenzio-assenso", in caso contrario il Ministero segnala all'azienda le variazioni che possono essere attuate (se non riguardano la sicurezza) in tempi compatibili. Se da parte dei produttori emergono dei punti in contrapposizione, o perché non in accordo, o perché le aziende dispongono di altri dati da presentare, si apre il dialogo con il Ministero

Gli integratori a base di erbe

Come conseguenza dell'evoluzione normativa indicata, si evidenzia che i prodotti con ingredienti di tipo "erboristico" preconfezionati, se assoggettati alla legislazione alimentare per una valenza salutistica e non terapeutica, ricadono all'interno degli integratori.

La legislazione vigente permette l'uso negli integratori solo di ingredienti erboristici che abbiano fatto registrare un uso "significativo" tale da deporre a favore della sicurezza, in caso contrario si parla di ingredienti "nuovi" e pertanto si rende necessaria una preventiva autorizzazione (Re. 258/97/CE) per accertare la si-

Quindi, all'occorrenza, l'uso tradizionale va documentato con elementi idonei relativi all'attività tradizionalmente riconosciuta.

Gli elenchi delle piante ammesse o non ammesse per l'utilizzo negli integratori alimentari sono reperibili sul portale del *Ministero della Salute*.

Pubblicità degli integratori alimentari

La pubblicità degli integratori è soggetta, secondo le norme vigenti, a due divieti fondamentali:

- il divieto di ingannevolezza (art. 2 e 3 DL 74/1992), ribadito nella specifica materia alimentare, dall'art. 2 del DL 109/1992;
- il divieto di attribuire al prodotto proprietà atte a prevenire, curare o guarire malattie (art. 2 DM 109/1992), ribadito nel contesto della normativa specifica sui prodotti destinati a un'alimentazione particolare (art. DL 111/1992) e di quella sugli integratori alimentari (art. direttiva 2002/46/CE). In particolare, per quanto riguarda gli integratori proposti per il controllo o la riduzione del peso, l'eccessiva enfasi sul valore della magrezza e sul ricorso generalizzato a prodotti e/o pratiche dimagranti è da considerarsi un fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi del comportamento alimentare e di quadri di squilibrio nutrizionale passibili di evolvere in condizioni patologiche.

Quindi per quanto riguarda pubblicità e corretta informazione bisogna rifarsi alle *Linee guida del Ministero della Salute* del 2009 che si riferiscono, in modo specifico, a quella parte di integratori erroneamente definiti "dimagranti", anziché coadiuvanti delle diete ipocaloriche per il controllo del peso.

Esiste poi nel *Codice di Autodisciplina Pub-blicitaria* uno specifico regolamento per la pubblicità degli integratori alimentari proposti per il controllo o la riduzione del peso che regolamenta la pubblicità di questi prodotti.

Ma anche in questo campo la grande rivoluzione è avvenuta con l'approvazione del Regolamento Europeo sui claims nutrizionali e salutistici per tutti gli alimenti, compresi gli integratori (2006), di cui tratteremo tra poco. Questo regolamento fornisce regole in base alle quali è possibile dichiarare che l'alimento è, per esempio, ricco di fibra, ricco di alcuni nutrienti, ecc. o le funzioni riguardanti la crescita, lo sviluppo e il benessere in generale; mentre per l'area dei claims nell'ambito della riduzione di rischi di malattie, le indicazioni devono essere sottoposte ad autorizzazione preventiva. È questa una parte importantissima di legislazione in ambito alimentare che attualmente è molto sentita perché l'offerta di pro-

dotti che comunicano al consumatore le loro proprietà benefiche rappresenta oggi un mercato in evoluzione.

Regolamento CE 1924/2006: quadro normativo e campo di applicazione

La comunicazione sulle qualità nutrizionali e salutistiche dei prodotti alimentari sta assumendo un'importanza sempre maggiore nello scenario attuale perché da una parte rappresenta per il consumatore d'oggi, più esigente ed attento, uno strumento irrinunciabile che gli permette di conoscere e scegliere in modo consapevole gli alimenti che acquisterà; dall'altra parte consente al produttore di valorizzare correttamente ed efficacemente i suoi prodotti in un mercato sempre più affollato e competitivo.

Il Regolamento Europeo CE 1924/2006 sui claim nutrizionali e salutistici degli alimenti, di cui fanno parte gli integratori alimentari, armonizza le diverse normative dei paesi europei concernenti le indicazioni nutrizionali e sulla salute che possono essere presenti in tutte le forme di comunicazione commerciale destinate a promuovere un prodotto.

Perché è nato il Regolamento Europeo sui Claims

Nella Comunità Europea il numero sempre crescente di alimenti e integratori in vendita che fanno riferimento, in etichetta o in pubblicità, a indicazioni nutrizionali e sulla salute, è in costante crescita; si è quindi ritenuto necessario adottare norme comunitarie per l'utilizzo di tali indicazioni. L'uso di criteri nazionali potrebbe infatti creare confusione nel consumatore e ostacolare il commercio intracomunitario.

Secondo il *Regolamento* 1924/2006 i claims nutrizionali e salutistici devono essere scientificamente provati; devono essere ben definiti e verificabili e non si potrà attribuire agli alimenti, e quindi anche agli integratori alimentari, proprietà salutistiche o benefiche generali.

Il Regolamento considera anche l'importanza della comunicazione non verbale poiché anche immagini, rappresentazioni grafiche o simboliche e marchi devono essere considerati come possibili veicoli di messaggi verso il consumatore. In sintesi, la normativa europea si pone i seguenti obiettivi:

- garantire un elevato livello di tutela dei consumatori, vietando di attribuire ai prodotti alimentari caratteristiche nutrizionali e sulla salute non scientificamente provate;
- o favorire un migliore funzionamento nell'ambito del mercato interno comunitario;
- aumentare la certezza giuridica e concorrenza leale tra gli operatori;
- o promuovere e tutelare l'innovazione.

I claims nutrizionali o sulla salute potranno essere utilizzati solo se il prodotto (o la categoria di appartenenza) sarà conforme a profili nutrizionali specifici.

Tali profili saranno fissati in base al contenuto di alcune sostanze nutritive (es. zuccheri, grassi, acidi grassi saturi e sale/sodio) presenti nei vari prodotti, tenendo in considerazione il ruolo e il contributo dell'alimento nella dieta della popolazione in genere e della composizione nutrizionale globale dell'alimento stesso.

I profili nutrizionali non riguardano la categoria degli integratori alimentari perché si tratta di prodotti che non forniscono sostanze nutritive in quantità significative (es. zuccheri, grassi, acidi grassi saturi e sale/sodio) in quantità rilevanti.

I claims nutrizionali o sulla salute non devono comunque:

- essere falsi, ambigui o fuorvianti;
- dare adito a dubbi sulla chiarezza o sull'adeguatezza nutrizionale di altri alimenti;
- incoraggiare o tollerare il consumo eccessivo di un alimento o di un integratore;
- affermare, suggerire o sottintendere che una dieta equilibrata e varia non possa in generale fornire quantità adeguate di tutte le sostanze nutritive;
- fare riferimento a cambiamenti delle funzioni corporee che potrebbero suscitare o sfruttare timori nel consumatore, sia mediante il testo scritto che rappresentazioni grafiche, figurative o simboliche.

e tipologie di claims

Il legislatore ha individuato due principali tipologie di indicazioni che possono sottolineare le peculiarità del prodotto:

Claims nutrizionali

Sono indicazioni che affermano o suggeriscono che un alimento abbia delle particolari proprietà nutrizionali benefiche, legate all'energia che apporta o non apporta un certo elemento e/o alle sostanze nutritive o di altro tipo che esso può o meno contenere.

La normativa comunitaria indica come il claim deve essere formulato e le caratteristiche che deve possedere per adottare tale indicazione: a questo proposito si veda l'Allegato alla normativa "Indicazioni nutrizionali e relative condizioni di applicazione" che presenta l'elenco delle indicazioni nutrizionali consentite.

Claims sulla salute

Sono indicazioni che affermano o suggeriscano l'esistenza di un rapporto tra una categoria di alimenti, di un alimento o di un suo componente, e la salute; in particolare, tali indicazioni affermano che, consumando un determinato alimento – o grazie a un suo componente – si possono ottenere benefici per la salute.

I claims sulla salute possono a loro volta essere classificati in due categorie:

- o claims sulla salute diversi da quelli sulla riduzione del rischio di malattie (disciplinati dall'art. 13): fanno riferimento al ruolo di una sostanza nutritiva o di altro tipo sulla crescita, lo sviluppo e le funzioni dell'organismo, a funzioni psicologiche e comportamentali, al dimagramento, al controllo del peso o alla riduzione dello stimolo alla fame o un maggiore senso di sazietà o la riduzione dell'energia apportata dal regime alimentare. I claim che ricadono in questa fattispecie vengono definiti "funzionali".
- o claims sulla salute relativi alla riduzione del rischio di malattie e sulla salute e lo sviluppo dei bambini (art. 14): sono indicazioni sulla salute che affermano o suggeriscono che il consumo di una categoria di alimenti, di un alimento o di un suo componente riduce significativamente un fattore di rischio di sviluppo di una malattia.

Le indicazioni che fanno riferimento specifico alla riduzione dei rischi di malattia o alla salute e allo sviluppo dei bambini, devono essere autorizzate preventivamente attraverso una procedura che prevede una verifica della documentazione scientifica a supporto da parte dell'EFSA.

'iter per l'approvazione dei claims

Claims sulla salute "funzionali" (art. 13)

Gli Stati membri hanno comunicato alla *Commissione Europea* entro il 31 gennaio 2008 gli elenchi dei claims utilizzati sul proprio territorio e ritenuti ammissibili, corredati dalle relative condizioni d'uso e dai riferimenti al fondamento scientifico.

A decorrere dalla pubblicazione dell'elenco comunitario, i claims/indicazioni non previste saranno vietate.

Nel caso di indicazioni sulla salute non incluse nell'elenco comunitario, perché basate su studi scientifici recenti e/o perché basati su dati riservati per i quali le aziende richiedono protezione, le aziende possono presentare domanda all'autorità competente dello Stato membro, cui farà seguito una valutazione da parte dell'EFSA e la decisione della Commissione.

Claims sulla salute relativi alla riduzione del rischio di malattie e sulla salute e lo sviluppo dei bambini (art. 14).

Per questa tipologia di claims è prevista la presentazione di una domanda di autorizzazione alla *Commissione Europea*, tramite l'Autorità nazionale, ed il coinvolgimento di *EFSA* che valuta la documentazione scientifica a supporto.

Sulla base dell'opinione espressa da EFSA, la Commissione Europea e gli stati membri autorizzano o non autorizzano il claim, pubblicando la decisione sulla Gazzetta Ufficiale Europea.

no sguardo alla situazione oggi

L'Autorità europea ha iniziato nel 2009 la valutazione della giustificazione scientifica dei claims sulla salute da *art.* 13 e ha già pubblicato diverse opinioni su claims da *art.* 13.5 (claims funzionali basati su studi scientifici recenti e/o basati su dati riservati per i quali le aziende richiedono protezione) e *art.* 14 sulla riduzione del rischio di malattie e sulla salute e sviluppo dei bambini.

AIIPA, come tutta l'industria alimentare nazionale ed europea, ha da sempre condiviso i principali obiettivi del regolamento claims: garantire il consumatore, fornendo informazioni chiare, veritiere e scientificamente fondate, favorire una corretta alimentazione, promuove-

re l'innovazione orientata verso il benessere dei consumatori, favorire una competizione corretta tra gli operatori, favorire la libera circolazione degli alimenti in ambito comunitario.

Il *Regolamento* ha però mostrato, nelle fasi applicative successive alla sua pubblicazione, diverse problematicità principalmente legate alla costruzione della lista dei claims consolidata e alla valutazione scientifica dei claims.

La costruzione della lista dei claims sulla salute "funzionali" da art. 13 è un processo che si è mostrato particolarmente complesso per la scarsa uniformità nei criteri richiesti e nella gestione da parte dei singoli Stati membri, che rischia di compromettere un patrimonio di comunicazione consolidato nel tempo – spesso condiviso con le Autorità nazionali – che ha permesso al consumatore di accedere a informazioni utili nel compiere scelte corrette e consapevoli.

La normativa si inserisce inoltre in situazioni di mercato spesso già consolidate a livello nazionale e introduce cambiamenti e modifiche per il settore produttivo che richiedono tempi di attuazione adeguati e quindi periodi transitori compatibili con le esigenze produttive, sui quali non devono ulteriormente gravare i ritardi applicativi che già caratterizzano l'iter delineato dal *Regolamento*.

Le valutazioni scientifiche alla base del processo di valutazione dei claims sulla salute dovrebbero tenere conto del fatto che il percorso della ricerca in campo nutrizionale è spesso lungo e complesso e presenta delle precise specificità rispetto al modello farmacologico (ad esempio complessità del modello alimentare di riferimento, difficoltà di allestire studi in doppio cieco contro placebo, difficoltà ad identificare dosaggi e posologie, difficoltà nella misurazione degli effetti su una popolazione sana, ecc.).

La scienza è inoltre un processo continuo, dove un risultato fornisce la base per fare ulteriore ricerca, costruendo gradualmente un'evidenza sempre più convincente. È quindi importante capire che anche nella ricerca scientifica vi sono diversi "gradi di evidenza"; conseguentemente i risultati che si possono raccogliere nelle fasi intermedie di questo percorso non sono ancora definitivi (ma non per questo sono da ritenersi infondati o falsi) e rappresentano essi stessi uno stimolo al prosieguo della ricerca e all'investimento nell'innovazione.