



**TRANSPARENCY
INTERNATIONAL**

Pharmaceuticals & Healthcare Programme

LA TRASPARENZA DEI TRIAL CLINICI

GUIDA PER POLICY MAKERS

Versione italiana a cura della Fondazione GIMBE



Cochrane è un network indipendente di professionisti sanitari, ricercatori, rappresentanti dei pazienti ed altre figure, che ha l'obiettivo di sintetizzare l'enorme quantità di evidenze generate dalla ricerca per informare le decisioni sulla salute. Cochrane è un'organizzazione no profit con collaboratori di oltre 120 Paesi che lavorano insieme per produrre informazioni sulla salute affidabili e accessibili, non condizionate da sponsorizzazioni commerciali e altri conflitti di interesse.

Collaboration for Research Integrity and Transparency (CRIT) è un'iniziativa multidisciplinare lanciata a Yale nel 2016 con l'obiettivo di migliorare la qualità e la trasparenza della ricerca farmacologica e biomedica. Attraverso attività di ricerca, sensibilizzazione e azioni legali, CRIT mira a garantire accuratezza, completezza, accessibilità e affidabilità delle evidenze scientifiche che supportano e informano le conoscenze sulla sicurezza e l'efficacia di farmaci, dispositivi medici e altri prodotti medicali.

Transparency International (TI) è la più importante organizzazione non governativa al mondo contro la corruzione. Con oltre 100 sedi, TI ha una expertise internazionale che garantisce un'ampia comprensione dei fenomeni corruttivi. Il **Pharmaceuticals & Healthcare Programme (PHP)** è un'iniziativa internazionale di Transparency International con base nel Regno Unito, finalizzata a migliorare la salute globale e gli outcome dell'assistenza sanitaria a beneficio di tutte le persone, di qualsiasi età, riducendo la corruzione e promuovendo la trasparenza, l'integrità e l'accountability del settore farmaceutico e sanitario.

TranspariMED è un'iniziativa che mira ad eliminare il fenomeno della distorsione delle evidenze in medicina sviluppando e promuovendo policy per migliorare la trasparenza dei trial clinici.

Questo documento è stato redatto da Till Bruckner, fondatore di TranspariMED, in stretta collaborazione con i membri di Cochrane, CRIT e del Pharmaceuticals and Healthcare Programme di Transparency International. Cochrane, CRIT, Pharmaceuticals and Healthcare Programme di Transparency International e TranspariMED detengono la responsabilità dei contenuti di questo studio, ma molti esperti esterni hanno collaborato alla revisione delle bozze. In particolare si ringraziano: Erick Turner (Oregon Health and Science University), Simon Kolstoe (University of Portsmouth), Vaseeharan Sathiyamoorthy (World Health Organization), Fahmy Aboulenein-Djamshidian (Medical University of Vienna, TI Austria), Yannis Natsis (European Public Health Alliance), Stuart Buck (Laura and John Arnold Foundation), Al Weigel (International Society for Medical Publication Professionals) e tre ulteriori esperti che hanno chiesto di rimanere anonimi.

Autore: Till Bruckner (TranspariMED) - tillbruckner@gmail.com

Editing: Sarah Harris-Steingrüber (TI-PHP). Grafica: Jon Le Marquand (TIUK)

Pubblicato nel dicembre 2017 ISBN: 978-1-910-778-75-3

© 2017 Transparency International UK. Tutti i diritti riservati. Questo studio è stato pubblicato secondo la licenza Creative Commons BY 3.0. Chiunque può citare, ripubblicare, riutilizzare diversamente alcuni o tutti i contenuti dello studio senza autorizzazione purché lo studio originale sia citato o linkato in altro modo.

Disclaimer. È stato fatto ogni sforzo per verificare l'accuratezza delle informazioni contenute in questo studio. Si ritiene che tutte le informazioni fossero corrette a dicembre 2017. Tuttavia, Transparency International UK declina ogni responsabilità derivante dall'utilizzo dello studio per altri scopi o in altri contesti.

Il numero d'iscrizione nel registro delle associazioni caritative di Transparency International UK è 1112842.

NOTE ALLA VERSIONE ITALIANA

Citazione: La trasparenza dei trial clinici. Guida per decisori istituzionali. Fondazione GIMBE, maggio 2019.

Versione italiana di: Clinical trials transparency. A guide for policymakers. December, 2017 Disponibile a: www.gimbe.org/trasparenza-trial. Ultimo accesso: giorno, mese, anno.

Team che ha realizzato la traduzione italiana: Antonino Cartabellotta (Fondazione GIMBE), Corrado Iacono (Comitato Etico Indipendente di Area Vasta Emilia Centro della Regione Emilia-Romagna), Elena Cottafava (Fondazione GIMBE), Marco Mosti (Fondazione GIMBE).

Pubblicato il 20 maggio 2019

La traduzione italiana è stata realizzata dalla Fondazione GIMBE senza alcun supporto istituzionale o commerciale

Tutti gli URL sono stati verificati, e ove necessario aggiornati, al 20 maggio 2019

© 2019 Fondazione GIMBE. Tutti i diritti riservati. Questo studio è stato pubblicato secondo la licenza Creative Commons BY 3.0. Chiunque può citare, ripubblicare, riutilizzare diversamente alcuni o tutti i contenuti dello studio senza autorizzazione purché lo studio originale sia citato o linkato in altro modo.

La trasparenza dei trial clinici

Guida per decisori istituzionali

Indice

Executive summary	3
Background	5
Trasparenza dei trial clinici: i 5 pilastri	10
Registrazione del trial	13
Report dei principali risultati del trial	16
Report integrale del trial	21
Pubblicazione del trial	26
Condivisione dei dati individuali dei partecipanti al trial	29
Principi e azioni concrete per i decisori	
Azioni concrete per migliorare la trasparenza dei trial clinici	33
Bibliografia	35

Executive summary

Il problema

I trial clinici sono fondamentali per il progresso e l'innovazione in medicina: tuttavia da decenni i ricercatori sono consapevoli che le prove di efficacia dei farmaci e dei dispositivi medici sono incomplete e distorte per la mancata trasparenza dei trial clinici. Infatti, la comunità scientifica e gli enti pubblici e privati non hanno accesso ad informazioni affidabili su benefici ed effetti avversi di farmaci, dispositivi ed altri trattamenti. Le conseguenze negative di questa mancata trasparenza sono molto gravi:

- Danni ai pazienti
- Impossibilità per le agenzie regolatorie di prendere decisioni informate
- Spreco di risorse pubbliche
- Rallentamento dei progressi in campo medico
- Rischi rilevanti per gli azionisti

La mancata trasparenza dei trial clinici può aumentare il rischio di influenze indebite, manipolazione dei dati e distorsione delle evidenze. Inoltre, visto che le autorità regolatorie hanno un ruolo molto limitato nel processo di reporting e pubblicazione, tale fenomeno ostacola progressi della medicina e obiettivi di salute pubblica e, nei casi più gravi, apre le porte a condotte fraudolente e corruzione.

La soluzione

Una maggiore trasparenza dei trial clinici ha vantaggi indiscutibili: migliora gli outcome dei pazienti, permette una migliore allocazione delle limitate risorse destinate alla ricerca biomedica e all'assistenza sanitaria e facilita, accelerandolo, lo sviluppo di nuove terapie. La trasparenza dei trial clinici poggia su cinque pilastri:



Implementazione

Le Nazioni Unite hanno invitato i governi a risolvere questo rilevante problema di salute pubblica anche perchè aumentare la trasparenza dei trial clinici avrebbe un impatto economico modesto e un'elevata costo-efficacia. Infatti numerosi progressi per una maggiore trasparenza dei trial sarebbero possibili nell'ambito dell'attuale quadro normativo attraverso semplici azioni amministrative.

Azioni concrete

I decisori dovrebbero mettere in atto tre azioni per aumentare la trasparenza dei trial clinici e migliorare l'*accountability* nei confronti di cittadini, pazienti, contribuenti e investitori:

1. Garantire il reporting trasparente dei trial clinici finanziati con risorse pubbliche

I decisori politici dovrebbero richiedere a tutti gli enti pubblici che finanziano la ricerca sotto la propria giurisdizione di adottare e seguire gli standard di trasparenza dell'Organizzazione Mondiale della sanità (OMS) per la divulgazione dei risultati dei trial clinici e di garantirne la completa implementazione. Con questa semplice azione si determinerebbero benefici significativi ad un costo minimo.

2. Far rispettare le regole esistenti sul reporting dei trial clinici

I decisori dovrebbero fornire alle agenzie governative risorse, poteri e supporto politico per fare rispettare leggi, normative e regolamenti esistenti che al momento non vengono adeguatamente implementati. I decisori dovrebbero inoltre supportare le agenzie governative nel definire meccanismi efficienti di monitoraggio e sanzionamento per aumentare l'*accountability* nel settore.

2. Potenziare il quadro normativo e regolatorio

I decisori dovrebbero allineare leggi, normative e regolamenti esistenti ai migliori standard internazionali e assicurare che vengano applicati a tutti i trial clinici, passati e presenti, attraverso i cinque pilastri della trasparenza.

Background

Cosa sono i trial clinici?

I trial clinici sono uno strumento fondamentale per il progresso e l'innovazione in medicina in quanto rappresentano il gold standard della ricerca sperimentale per valutare efficacia e sicurezza di farmaci, dispositivi medici e altri trattamenti¹. In particolare, nei trial clinici controllati randomizzati i partecipanti vengono assegnati casualmente al trattamento sperimentale o a quello di controllo (altro farmaco, terapia o placebo) e i ricercatori monitorano gli esiti di salute ed eventuali effetti avversi in entrambi i gruppi. L'analisi dei dati permette ai ricercatori di produrre evidenze sulla sicurezza ed efficacia di farmaci, dispositivi o altri interventi sanitari.

Il processo di ricerca e sviluppo in campo biomedico è complesso, costoso e richiede tempo. Ogni anno le aziende farmaceutiche, le università e altre organizzazioni di ricerca conducono circa 20.000 trial clinici che coinvolgono oltre 2 milioni di pazienti in tutto il mondo, per un costo stimato di oltre 60 miliardi di dollari².

I trial di grandi dimensioni possono coinvolgere diversi finanziatori, numerosi istituti di ricerca e migliaia di pazienti in paesi diversi, generando anche con rilevanti problematiche normative.

Il disegno, la conduzione e gli outcome dei trial clinici e le relative modalità di reporting hanno significative implicazioni sia commerciali sia di salute pubblica.

Le agenzie governative utilizzano i risultati dei trial clinici per decidere l'immissione sul mercato e l'eventuale finanziamento della fornitura di nuovi farmaci o dispositivi. I trial clinici informano inoltre il processo decisionale dei singoli medici che valutano le migliori opzioni terapeutiche per i loro pazienti.

¹ Questo documento adotta la definizione di trial clinico dell'OMS, ma per favorire la leggibilità spesso fa riferimento solo a farmaci e dispositivi medici, senza per questo limitare la definizione originale: "Per gli scopi di registrazione, per trial clinico si intende qualsiasi studio prospettico che assegna singoli partecipanti o gruppi di partecipanti a uno o più interventi sanitari per valutarne gli effetti sugli outcome di salute. Gli interventi sanitari includono (in via non esaustiva) farmaci, cellule e altri prodotti biologici, procedure chirurgiche, procedure radiologiche, dispositivi medici, terapie comportamentali, modifiche ai processi di cura, interventi di prevenzione, etc." Disponibile a: www.who.int/topics/clinical_trials/en. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

² Le stime riportate sono prudenziali. Fonte dei dati: tra gennaio e novembre 2017 sono stati registrati 25.000 nuovi trial solo su Clinicaltrials.gov: circa l'80% degli studi registrati su Clinicaltrials.gov sono sperimentali, da cui deriva la stima dei 20.000 studi clinici condotti a livello mondiale sopra riportata. Cfr: clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends#RegisteredStudiesOverTime. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Si stima che tra 1.950.000 e 11.400.000 persone ogni anno partecipino a trial farmacologici. Cfr. <https://blogs.plos.org/absolutely-maybe/2017/05/25/the-case-of-the-missing-neuro-drug-trials>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

La cifra di oltre 60 miliardi di dollari/anno è conservativa e si basa su tre differenti stime dei costi dei soli trial condotti dall'industria, escludendo quelli finanziati da università, agenzie governative e organizzazioni no profit. Cfr: www.pharmsource.com/market/how-big-is-the-market-for/#Clinical_Research_Total. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Perché i trial clinici sono così importanti?

I trial clinici costituiscono le fondamenta dell'*evidence-based medicine*. Gli enti regolatori, le agenzie sanitarie, i medici e le compagnie assicurative si affidano ai risultati dei trial clinici per prendere decisioni potenzialmente in grado di salvare vite. Attraverso la ricerca nei registri di trial clinici e la valutazione degli outcome, è possibile conoscere le scoperte dei ricercatori di tutto il mondo ed informare di conseguenza le decisioni sulle migliori opzioni terapeutiche. I registri di trial forniscono anche un quadro delle attuali conoscenze mediche e degli studi in corso, permettendo a finanziatori e ricercatori di evitare inutili duplicazioni e di utilizzare il lavoro di altri (Zarin et al., 2008).

Trial inaffidabili: reporting bias e distorsione delle evidenze

I ricercatori, ormai da decenni, sanno che le evidenze disponibili su farmaci e dispositivi medici possono essere distorte da bias che, sistematicamente, sovrastimano i benefici e minimizzano i rischi (Bekelman et al., 2003; Goldacre, 2012; Golder et al., 2016; Sani, 2014; Song et al., 2010). Due rilevanti criticità che alimentano questo problema sono il reporting bias e la distorsione delle evidenze.

Il **reporting bias** si verifica quando i risultati positivi dei trial hanno maggiore probabilità di essere pubblicati rispetto a quelli negativi. Il reporting bias consegue a diversi fattori: l'industria tende a pubblicare evidenze a supporto dei propri prodotti³ e talora utilizza meccanismi contrattuali o pressioni informali per impedire ai ricercatori di pubblicare risultati che ostacolano i propri interessi commerciali (Angell, 2005; Bass, 2008; Lexchin, 2003; Steinbrook, 2005).

I bias possono verificarsi anche in assenza di interessi commerciali (McGauran et al., 2010). I direttori responsabili delle riviste biomediche preferiscono generalmente pubblicare studi con risultati positivi che potrebbero annunciare nuove scoperte in campo medico. I ricercatori ne sono consapevoli e tendono a non sottomettere per la pubblicazione trial con risultati non significativi o negativi e, se lo facessero, probabilmente non troverebbero una rivista di alto profilo disposta a pubblicare i loro studi (Song et al., 2014).

I trial che non sono stati né registrati né pubblicati rimangono completamente invisibili. Questo è un grave problema per i ricercatori, inclusi quelli che lavorano per le agenzie regolatorie⁴, che hanno la necessità di conoscere tutti i trial pregressi per determinare la sicurezza e l'efficacia di un farmaco o di un dispositivo⁵. I trial invisibili determinano inoltre rilevanti sprechi nella ricerca: scoperte importanti non vengono condivise e i ricercatori si trovano ad esplorare ripetutamente gli stessi vicoli ciechi.

³Questo semplice gioco online illustra ulteriormente le dinamiche descritte: www.economist.com/graphic-detail/2015/07/29/clinical-trial-simulator. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

⁴Alcune agenzie governative hanno un accesso agevolato alle informazioni sui trial clinici rispetto ad altre. In particolare, le agenzie regolatorie come la US Food & Drug Administration e l'European Medicines Agency possono accedere di routine ad alcuni tipi di informazioni sui trial clinici che altre agenzie governative non possono ottenere.

⁵Alcuni enti regolatori oggi richiedono la registrazione prospettica dei trial per impedire alle aziende la possibilità di presentare agli enti regolatori solo i trial con risultati positivi. Tuttavia, molti farmaci e dispositivi ampiamente diffusi sul mercato sono stati approvati dalle autorità regolatorie prima dell'entrata in vigore di queste norme: pertanto le evidenze complete su molti di questi farmaci e dispositivi rimangono ad oggi inaccessibili, anche agli enti regolatori.

Un trial clinico rilevante che ha rischiato di trasformarsi in uno spreco della ricerca

Nel 2015, il Dott. Aus Alzaid, un medico di famiglia che lavora in Arabia Saudita, ha deciso di verificare se un farmaco per il diabete ampiamente utilizzato, assunto da milioni di pazienti in tutto il mondo – compresi alcuni dei suoi – potesse influenzare la memoria o causare la demenza. Ha scoperto che le evidenze disponibili sulla possibile correlazione tra il farmaco e la demenza erano contraddittorie e derivate esclusivamente da dati di laboratorio e studi osservazionali.

Esisteva un solo trial clinico rilevante. Secondo i dati di registrazione il trial si era concluso tre anni prima ma i risultati non erano stati condivisi pubblicamente, esponendo potenzialmente milioni di pazienti a rischi non riconosciuti. I risultati furono pubblicati dopo le ripetute richieste del Dr. Alzaid e di altri medici.

Se il trial non fosse stato registrato, sarebbe rimasto completamente invisibile e i suoi risultati persi per sempre.

Alzaid ha dichiarato che “non dovrebbe essere lasciato ad un singolo ricercatore il compito di scovare casualmente i risultati dei trial clinici o di chiedere personalmente ai ricercatori di pubblicare il loro lavoro. Pubblicare i trial clinici registrati è una responsabilità professionale, non una prerogativa individuale del principal investigator, come chiaramente espresso in tutti i codici di condotta professionale” (Alzaid, 2016).

A causa della distorsione delle evidenze nel reporting dei risultati dei trial, le evidenze pubblicate tendono a sovrastimare i benefici e minimizzare i rischi di farmaci e dispositivi medici. La distorsione prende molte forme, tra cui lo spin, la manipolazione statistica, la pubblicazione selettiva di risultati parziali e (molto meno frequentemente) la manipolazione completa dei dati⁶. Sebbene tutte le forme di distorsione delle evidenze siano considerate non etiche e molte siano classificate come cattiva condotta scientifica dai ricercatori, solo poche configurano veri e propri fenomeni corruttivi o reati. Nonostante alcune forme di distorsione delle evidenze siano molto diffuse, chi le perpetua difficilmente viene scoperto e ne affronta le conseguenze.

La distorsione delle evidenze è determinata da una serie di fattori, dal bias di conferma⁷, alle ambizioni di carriera dei ricercatori, agli interessi economici. In alcuni casi, i ricercatori con limitate competenze statistiche possono distorcere le evidenze in maniera non intenzionale, senza rendersi conto di generare dati ingannevoli, violare norme scientifiche ed etiche e potenzialmente danneggiare i pazienti.

⁶ Non è obiettivo del presente studio fornire una lista esaustiva di tutte le forme di distorsione delle evidenze, né di spiegare i principi e gli errori statistici. Alcuni esempi degni di nota includono la modifica dell'outcome, l'analisi per sottogruppi post-hoc, il p-hacking, l'HARKing e il mancato reporting delle deviazioni dal protocollo. Una panoramica sull'argomento è disponibile in Goldacre, Ben. 2012 *Bad Pharma: How Drug Companies Mislead Doctors and Harm Patients* (Fourth Estate).

⁷ Il bias di conferma è la tendenza ad interpretare le nuove evidenze come conferma delle proprie convinzioni o teorie acquisite.

Quantificare il reporting bias e la distorsione delle evidenze

Un team di ricercatori ha esaminato il reporting dei trial clinici su 12 farmaci antidepressivi approvati dalla US Food & Drug Administration (FDA). Il team ha individuato 74 trial registrati presso l'FDA che hanno arruolato 12.564 pazienti e ha confrontato le revisioni dagli esperti FDA con la letteratura disponibile.

Dei 38 trial che l'FDA aveva classificato con outcome positivo ne erano stati pubblicati 37. Dei 36 trial con risultati negativi, solo 3 erano stati pubblicati: gli altri 33 non erano stati pubblicati (reporting bias: 22 trial) o erano stati pubblicati in modo da suggerire risultati positivi (distorsione delle evidenze: 11 trial).

Così, mentre gli esperti dell'FDA concludevano che quasi metà dei 74 trial sugli antidepressivi non aveva avuto un outcome positivo, in base alla letteratura scientifica pubblicata per medici e ricercatori quasi tutti (49/ 52) avevano avuto risultati positivi (Turner et al., 2008).

Un'altra analisi su 15 farmaci approvati dall'FDA ha rilevato che, per ciascun farmaco, circa il 35% dei risultati di tutti i trial clinici condotti per ottenere l'autorizzazione non erano accessibili a medici e ricercatori esterni (Miller, 2015).

Il costo dell'opacità dei trial clinici

Il reporting bias e la distorsione delle evidenze in medicina si sono perpetuati senza controllo per decenni a causa dell'opacità selettiva nei trial clinici. Pazienti, medici e organizzazioni sanitarie devono affidarsi ai risultati preconfezionati di studi presentati da operatori che hanno interesse a sovrastimare i benefici di farmaci e dispositivi e minimizzarne i rischi, senza avere la possibilità di conoscere come questi dati sono stati generati. Questa mancata trasparenza genera danni diretti per i pazienti, rallenta i progressi in campo scientifico e aumenta il rischio finanziario per gli azionisti.

Danni ai pazienti

La mancata trasparenza dei trial clinici danneggia i pazienti perché benefici e rischi di farmaci e dispositivi medici non possono essere conosciuti e valutati in maniera completa se le informazioni ottenute dalla ricerca sono assenti, parziali, distorte o incomplete. Esistono molti casi ben documentati di numerosi pazienti danneggiati per la scarsa trasparenza dei trial clinici.

Impossibilità per le agenzie regolatorie di prendere decisioni informate

Quando le aziende farmaceutiche richiedono l'autorizzazione all'immissione in commercio per un nuovo farmaco o dispositivo medico, forniscono alle agenzie regolatorie come l'FDA e la *European Medicines Agency* (EMA) una grande mole di informazioni ottenute durante i trial clinici. Solitamente, tuttavia, aziende ed enti regolatori rifiutano di condividere queste informazioni con terze parti. Di conseguenza i ricercatori indipendenti e le altre agenzie governative⁸ non sono in grado di effettuare revisioni o di rianalizzare i dati presentati dagli operatori commerciali.

⁸Incluse le agenzie di Health Technology Assessment (HTA) che valutano l'efficacia comparativa e la costo-efficacia dei farmaci per decidere l'allocazione delle limitate risorse destinate alla sanità pubblica. Per maggiori dettagli si rimanda alla sezione "Report integrale del trial".

Molti farmaci e dispositivi approvati dagli enti regolatori sono stati successivamente ritirati dal mercato per motivi di sicurezza dopo che i pazienti hanno manifestato effetti collaterali inattesi (Onakpoya, 2016). Per questo i ricercatori che lavorano negli enti regolatori e in altri enti di salute pubblica sono forti sostenitori di una maggiore trasparenza dei trial clinici.

Spreco di risorse pubbliche

A causa del rapido aumento dei costi sanitari in tutto il mondo, i sistemi sanitari pubblici e le assicurazioni private devono prendere decisioni difficili sui trattamenti da finanziare. Per determinare se l'efficacia di un farmaco ne giustifica il costo, i decisori devono avere accesso ai risultati completi di tutti i trial clinici: questo spesso tuttavia non accade con conseguente spreco di ingenti risorse pubbliche.

Rallentamento dei progressi in campo medico

La scarsa trasparenza dei trial clinici impedisce a finanziatori e ricercatori di coordinare efficacemente i loro sforzi. Si stima che ogni anno vengano sprecati circa 85 miliardi di dollari per finanziare costosi trial che non contribuiscono al progresso della medicina in quanto i loro risultati non vengono resi noti⁹ e i ricercatori si trovano a duplicare inutilmente trial su farmaci di cui altri hanno già documentato i rischi e/o la mancata efficacia. Promettenti nuovi approcci e potenziali rischi possono passare inosservati per molti anni e i ricercatori non hanno la possibilità di basarsi sulle reciproche scoperte. Tutto questo ritarda lo sviluppo di nuovi trattamenti e vanifica gli sforzi per fronteggiare le emergenze sanitarie, come le epidemie.

Rischi significativi per gli azionisti

Anche gli investitori delle aziende farmaceutiche sostengono una maggiore trasparenza della ricerca clinica per evitare rilevanti rischi commerciali, legali e regolatori (AllTrials, 2015, The Economist, 2015). L'asimmetria informativa tra aziende e investitori mina l'efficienza del mercato: gli investitori non possono infatti valutare in modo affidabile il mercato potenziale dei nuovi farmaci in via di sviluppo o verificare se vi siano dati nascosti di importanza tale da minacciare le entrate o generale azioni legali (Feuerstein, 2016).

Dall'opacità alla trasparenza dei trial clinici

Attualmente i trial clinici sono caratterizzati da un elevato livello di opacità (CRIT, 2017). La comunità scientifica, il settore privato e gli enti pubblici non hanno accesso ad informazioni affidabili su benefici e rischi di farmaci, dispositivi medici ed altri interventi sanitari. Questo è non etico e la conseguente asimmetria informativa influenza negativamente la salute dei singoli, la salute pubblica, la finanza pubblica e il funzionamento dei mercati.

Vengono di seguito riportate le azioni concrete che i decisori possono intraprendere per allineare la ricerca clinica agli standard internazionali di trasparenza.

⁹In totale, si stima che vengano sprecati ogni anno 170 miliardi di dollari, di cui circa la metà per la mancata pubblicazione dei risultati degli studi conclusi (85 miliardi di dollari).

Trasparenza dei trial clinici: i 5 pilastri

Aumentare la trasparenza dei trial clinici avrebbe risvolti positivi e diretti sugli outcome dei pazienti, migliorerebbe l'allocazione delle limitate risorse destinate alla ricerca biomedica e all'assistenza sanitaria e faciliterebbe e accelererebbe lo sviluppo di trattamenti nuovi ed efficaci (Bruckner & Ellis, 2017). La trasparenza dei trial clinici si basa su cinque pilastri: registrazione prospettica del trial, tempestivo report dei risultati principali del trial sullo stesso registro, report integrale del trial, pubblicazione accurata e imparziale degli outcome del trial su riviste scientifiche e condivisione dei dati individuali dei partecipanti.



Registrazione del trial

La registrazione prospettica del trial in un registro ufficiale disponibile online è universalmente riconosciuta come un obbligo etico indipendentemente dalle normative nazionali. Riduce i potenziali bias e le distorsioni delle evidenze nel reporting dei risultati del trial¹⁰. Consente ai finanziatori di evitare la duplicazione degli studi e di identificare i reali gap di conoscenza e ai ricercatori di utilizzare le scoperte di altri. In molti paesi la registrazione dei trial è già un obbligo di legge, ma la compliance è variabile.

¹⁰Il bias è qui definito come la conseguenza (spesso non intenzionale) di metodi e processi che determinano un'enfaticizzazione o una maggiore visibilità degli outcome positivi nella pubblicazione dei trial. La distorsione delle evidenze è il risultato di una cattiva condotta della ricerca, che include la manipolazione statistica, l'aggiunta retrospettiva o la modifica degli outcome ("outcome switching") e il dragaggio dei dati (es. P-hacking, analisi per sottogruppi post hoc). Al contrario, la fabbricazione o la cancellazione dei dati è una vera e propria frode e può costituire reato.

Report dei principali risultati del trial

Alla conclusione di un trial clinico, i ricercatori sono obbligati a pubblicare un report dei risultati principali nel registro (o nei registri) dove il trial è stato registrato¹¹. Questo fornisce un'istantanea dei risultati principali del trial pubblicamente accessibile e permette ai ricercatori di condividere rapidamente e sistematicamente le nuove scoperte senza dover attendere la pubblicazione scientifica, che può richiedere parecchi anni, e riduce potenziali bias e la distorsione delle evidenze nella pubblicazione dei risultati. Alcune leggi, norme e regolamenti già oggi richiedono agli enti di ricerca un report dei risultati principali di alcuni trial a 6-12 mesi dalla conclusione¹² ma la compliance rimane scarsa.

Report integrale del trial

La componente principale del report integrale di un trial sono i *Clinical Study Reports (CSR)*, voluminosi documenti che consentono agli esperti di determinare rilevanza ed affidabilità dei risultati di un trial e di segnalare ulteriori benefici o eventi avversi che il team di ricerca potrebbe aver trascurato. Questo favorisce i progressi in campo medico riducendo al tempo stesso la potenziale distorsione delle evidenze e frodi nel reporting dei risultati. Quando richiedono l'immissione in commercio di un farmaco, le aziende farmaceutiche sono già tenute a fornire agli enti regolatori i CSR che, tuttavia, spesso non sono disponibili a terzi.

Differenze tra il report dei risultati principali e i Clinical Study Reports

Il report dei risultati principali si presenta come una tabella che riporta sinteticamente le caratteristiche principali di un trial clinico: il farmaco o il dispositivo oggetto di studio, gli outcome, le caratteristiche dei pazienti e i risultati principali. Il report dei risultati principali costituisce un'istantanea pubblicamente accessibile delle scoperte di un trial ma non fornisce informazioni sul disegno, la conduzione o i risultati del trial.

Al contrario i CSR (componente principale del report integrale dei trial clinici) sono documenti molto tecnici che generalmente superano le 1.000 pagine e forniscono un quadro molto dettagliato del disegno, della conduzione, dell'analisi e degli outcome di un trial inclusi i dettagli degli effetti collaterali sperimentati dai pazienti¹³.

Pubblicazione del trial

Le riviste scientifiche sono il principale strumento di comunicazione per molti ricercatori. Sono spesso il primo punto di riferimento per i medici che cercano informazioni su come curare i propri pazienti e vengono sottoposte a revisione critica da parte di altri ricercatori o medici grazie al processo della peer review.

¹¹ Il report tempestivo dei risultati principali dei trial è un obbligo etico e scientifico così come stabilito dall'OMS e da vari standard internazionali. In alcuni paesi, in particolare negli Stati Uniti e in Europa, il report dei risultati principali è un obbligo normativo o regolatorio per alcuni tipi di trial.

¹² Le definizioni giuridiche di trial e dei diversi tipi di trial non sono completamente sovrapponibili tra Stati Uniti ed Europa; ad esempio, per i trial sui dispositivi medici attualmente in Europa non vige l'obbligo di pubblicare i risultati. Analogamente, le norme europee stabiliscono tempistiche diverse per i vari tipi di trial.

¹³ Per ulteriori dettagli cfr: Wieseler, B., Kerekes, M.F., Vervoelgyi, V., McGauran, N. and Kaiser, T., 2012. Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications. *BMJ*, 344, p.d8141. Disponibile a: www.bmj.com/content/344/bmj.d8141. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

I risultati dei trial dovrebbero essere pubblicati su riviste o resi liberamente accessibili per garantire la massima condivisione delle scoperte e il conseguente impatto sulla pratica clinica. Attualmente i risultati di numerosi trial non sono pubblicati su riviste scientifiche.

Condivisione dei dati individuali dei partecipanti al trial

La condivisione dei dati individuali dei partecipanti - *individual participant data* (IPD) - raccolti nel corso di un trial clinico può accelerare i progressi in medicina, migliorare le conoscenze su sicurezza ed efficacia di farmaci, dispositivi e trattamenti e può ridurre la possibilità di frodi e distorsioni delle evidenze. Tuttavia, esistono ancora notevoli ostacoli pratici alla efficace condivisione degli IPD. Nonostante le numerose iniziative in tal senso, l'enorme potenziale della condivisione degli IPD può realizzarsi completamente solo se e quando gli altri pilastri della trasparenza dei trial clinici saranno ben saldi.

Di seguito ciascun pilastro viene approfondito in maniera puntuale, dettagliando le sue caratteristiche principali, evidenziando perché è importante, riportando i traguardi raggiunti, gli standard internazionali esistenti e le raccomandazioni per migliorare la trasparenza dei trial clinici.

Registrazione del trial

Tutti i trial clinici devono essere registrati in uno dei registri di trial approvati dall'OMS prima dell'arruolamento del primo partecipante.

Che cos'è la registrazione di un trial?

I registri di trial sono stati istituiti per fornire un quadro rapido e completo di tutti i trial clinici conclusi e in corso e per ridurre il bias di pubblicazione e la distorsione delle evidenze. Attualmente 17 sono i registri approvati dall'OMS, tutti gestiti da enti no profit e liberamente accessibili online. I registri più importanti sono quelli pubblici *Clinicaltrials.gov* (USA), *EudraCT* (Europa) e *Japan Primary Registries Network*¹⁴.

La registrazione di un trial consiste nella compilazione e nell'aggiornamento di un breve modulo in un registro¹⁵ con le informazioni principali sul trial pianificato, inclusi il farmaco o il dispositivo medico oggetto di studio, il numero di partecipanti attesi e le loro caratteristiche cliniche, gli outcome che saranno valutati alla fine del trial per determinare effetti, benefici e rischi del farmaco o del dispositivo.

Grazie alla registrazione dei trial, i ricercatori di tutto il mondo possono vedere che cosa è stato indagato in passato e su cosa i loro colleghi stanno lavorando. L'inserimento permanente di un trial sulla mappa globale della ricerca clinica prima del suo avvio previene la "scomparsa" di trial con risultati negativi o nulli.

Perché è importante?

La registrazione di tutti i trial prima del loro avvio garantisce che tutti i trial condotti su un farmaco o su un dispositivo siano visibili e lo rimangano, indipendentemente dal fatto che i risultati siano positivi o negativi e che successivamente siano pubblicati o meno. La registrazione assicura inoltre che nessun trial rimanga nascosto, riducendo così gli effetti del bias di pubblicazione (Zarin et al., 2007). Questi registri sono già ampiamente utilizzati per ricavare informazioni sulla ricerca clinica: il solo *Clinicaltrials.gov* conta attualmente 170 milioni di pagine visualizzate al mese (Zarin, 2017).

Inoltre la registrazione prospettica, che richiede di specificare gli outcome (criteri di successo) prima dell'avvio del trial, riduce significativamente il rischio della successiva distorsione delle evidenze nella pubblicazione dei risultati del trial (Dechartes et al., 2016).

¹⁴ Al fine di consolidare la coesistenza di vari registri, l'OMS ha creato l'International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). L'OMS attualmente riconosce e raccoglie i dati provenienti da 17 registri (www.who.int/ictrp/network/primary/en) che soddisfano criteri definiti a livello internazionale (www.who.int/ictrp/network/criteria_summary/en/) tra cui la natura pubblica o non commerciale, l'accesso pubblico gratuito e la capacità di catturare informazioni comparabili sui parametri principali dei trial (www.who.int/ictrp/network/trds/en/) [ultimo accesso 20 settembre 2017]. In totale, i registri presenti sull'ICTRP contengono oltre 300.000 record. Il registro statunitense *Clinicaltrials.gov* è di gran lunga il registro più grande con oltre 200.000 record (non tutti trial), seguito dal registro europeo con 27.000 trial (tutti trial farmacologici); alcuni altri registri contengono solo poche centinaia di trial. Cfr: tabella 1 in Zarin, D, et al. "Update on Trial Registration 11 Years after the ICMJE Policy Was Established" *N Engl J Med* 2017; 376:383-391. Disponibile a: www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMSr1601330. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

¹⁵ Per un esempio di studio registrato in *Clinicaltrials.gov*: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02662556>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Traguardi raggiunti

La registrazione prospettica di molti tipi di trial clinici è già un obbligo normativo o regolatorio in molti paesi, inclusi gli Stati Uniti (dal 2007; FDA, 2016) e il Regno Unito (dal 2013; HRA, 2017) ma non riguarda tutti i tipi di trial in tutte le giurisdizioni che hanno quadri normativi in materia e alcune lacune permangono (Southworth, 2011).

Inoltre importanti stakeholder della ricerca clinica, tra cui finanziatori, aziende farmaceutiche e università, hanno adottato politiche che promuovono la registrazione dei trial¹⁶. In particolare, una policy dell'International Committee of Medical Journal Editors ha determinato un aumento rilevante del numero di trial registrati (Laine et al., 2007).

Come risultato di questi sviluppi, il numero di trial registrati nell'ultimo decennio è aumentato, ma la ricerca mostra come molti trial rimangono ancora non registrati, anche nei paesi dove la registrazione sarebbe obbligatoria¹⁷.

Circa un terzo dei trial registrati lo sono solo in maniera retrospettiva in violazione delle norme etiche e degli standard dell'OMS, determinando così modifiche degli outcome e altre forme di distorsione delle evidenze (Zarin et al, 2017). In altri casi, i dati forniti sono di scarsa qualità (Zarin et al, 2011). Tutto questo è indice di una inadeguata applicazione di leggi, norme e regolamenti esistenti.

Molti trial continuano ad essere non registrati

La registrazione prospettica di un trial è un obbligo etico universale nella ricerca clinica dal 2008 (WMA, 2013). Tuttavia, uno studio del 2017 su 860 trial clinici ha rilevato che 556 non erano stati registrati e altri 157 erano stati registrati solo retrospettivamente. Meno del 19% dei trial valutati era stato registrato prospetticamente (Jones et al, 2017).

Numerosi trial nel Regno Unito non sono registrati: nessuna penalità per loro

Ogni trial condotto nel Regno Unito deve ottenere l'approvazione da parte di uno dei 68 comitati etici locali. Dal 2013, l'approvazione del comitato etico viene concessa solo ai trial che si impegnano alla registrazione. Nel 2015 la Health Research Authority (HRA), che vigila sui comitati etici, ha condotto un audit per verificare quanti trial non erano stati registrati. L'agenzia governativa ha rilevato che il 23% dei trial di fase I, il 40% degli studi su dispositivi medici e il 40% di "altri tipi" di trial non erano stati registrati tempestivamente. L'HRA ha annunciato che avrebbe richiamato via email gli sponsor dei trial non registrati sottolineando tuttavia che "in questo momento non sono previste sanzioni da parte dell'HRA" (HRA, 2017). Un dipendente senior dell'HRA ha in seguito spiegato che mancano le risorse e un adeguato quadro giuridico per applicare efficacemente la normativa vigente (Kolstoe et al., 2017).

¹⁶ Numerosi stakeholder della ricerca clinica hanno adottato politiche per supportare la trasparenza dei trial clinici. Per esempi e suggerimenti di best practice: www.alltrials.net/wp-content/uploads/2017/02/AllTrials-Roadmap.pdf. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

¹⁷ È impossibile quantificare il numero esatto di trial non registrati poiché i trial non registrati e non pubblicati sono, per definizione, invisibili.

Standard internazionali

- Nel 2016 lo *United Nations High-Level Panel on Innovation and Access to Health Technologies* ha esortato le agenzie governative di tutto il mondo a garantire che tutti i trial clinici vengano registrati.
- Gli standard adottati nel 2012 e nel 2015 dall'OMS richiedono agli sponsor dei trial di:
 - Registrare tutti i trial clinici in un registro approvato dall'OMS "prima che il primo paziente riceva il primo intervento medico"
 - Aggiornare regolarmente tutte le voci del registro
 - Registrare retrospettivamente tutti i trial clinici condotti in passato e completati
- La registrazione prospettica dei trial è un obbligo etico i ricercatori clinici di tutto il mondo secondo la revisione della Dichiarazione di Helsinki del 2008 della World Medical Association (WMA, 2013)

Raccomandazioni

Esistono numerose e robuste linee guida internazionali, così come normative e policy applicabili nelle giurisdizioni nazionali. Il principale ostacolo ad una registrazione universale proattiva e retroattiva dei trial, quindi, è l'assenza di monitoraggio e di effettive sanzioni per mancata compliance. In molte giurisdizioni, l'effettiva applicazione di leggi, norme e regolamenti esistenti garantirebbe per il futuro la registrazione prospettica di tutti i trial.

Laddove non esistono leggi o politiche specifiche, l'OMS può costituire lo standard su cui basare strumenti robusti.

Inoltre, le autorità regolatorie per i comitati etici, che approvano la conduzione di un trial clinico, possono esercitare un ulteriore controllo per garantire la registrazione dei trial. L'obbligo alla registrazione come parte del processo di approvazione, renderebbe necessaria la registrazione prima dell'inizio del trial.

Report dei principali risultati del trial

Il report dei risultati principali di tutti i trial clinici dovrebbe essere pubblicato nei registri in cui sono stati registrati, entro 12 mesi dal loro completamento¹⁸.

Che cosa si intende per risultati principali di un trial?

Al completamento di un trial clinico, i risultati principali vengono pubblicati sul registro (o sui registri) in cui il trial è stato originariamente registrato per rendere pubblicamente accessibili le informazioni principali sulla conduzione e sugli outcome del trial. La registrazione iniziale di un trial contiene obiettivi e metodi; il report dei risultati principali completa successivamente queste informazioni sintetizzando caratteristiche dei partecipanti ed outcome del trial in una breve tabella¹⁹. Il report dei risultati principali può essere pubblicato tempestivamente a costi ragionevoli²⁰.

Perché è importante?

L'accesso al report dei risultati principali permette ai ricercatori di individuare rapidamente e sistematicamente, accedere e condividere nuove scoperte. Inoltre, i finanziatori della ricerca possono basarsi sul report dei risultati principali per informare le decisioni di finanziare ulteriori studi su nuovi farmaci o dispositivi. Il report dei risultati principali riduce inoltre la probabilità di bias di pubblicazione e di distorsione delle evidenze perché gli outcome predefiniti possono essere incrociati con i risultati e gli outcome pubblicati negli articoli scientifici per verificarne la consistenza (Rosati et al, 2016; Wieseler et al., 2012). Ancor di più, il report dei risultati principali fornisce spesso un quadro più robusto e accurato degli outcome di un trial rispetto agli articoli pubblicati dalle riviste, inclusi gli eventi avversi severi²¹ (Riveros et al., 2013; Tang et al., 2015).

¹⁸ Secondo la definizione dell'OMS "il completamento del trial coincide con l'ultima visita dell'ultimo partecipante in cui sono raccolti i dati relativi all'outcome primario". www.who.int/ictrp/results/jointstatement/en/index1.html. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

¹⁹ Per un esempio di report dei risultati principali di un trial pubblicato su Clinicaltrials.gov si veda: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT0266256>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

²⁰ Il costo stimato per la compilazione e l'aggiornamento del report dei risultati principali di un trial è di soli \$ 2.000 dollari, una cifra trascurabile rispetto ai costi complessivi per la conduzione di un trial. Cfr: Hoffmann, Tammy et al. "Focus on sharing individual patient data distracts from other ways of improving trial transparency" BMJ 2017;357:j2782 Disponibile a: www.bmj.com/content/357/bmj.j2782. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Il tempo stimato per il report dei risultati principali di un trial è di 25-60 ore. Cfr: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2012.739152>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

²¹ La terminologia medica distingue tra eventi avversi ed effetti collaterali. Eventi avversi possono verificarsi sia nel braccio di confronto o placebo sia nel braccio di trattamento sperimentale e, in questo caso, potrebbero anche non essere correlati con il trattamento.

Gli eventi avversi severi sono meglio documentati nel report dei risultati principali

Secondo le leggi degli Stati Uniti tutti gli eventi avversi severi sperimentati dai partecipanti ai trial (es. morte, condizioni che richiedono ospedalizzazione, danno permanente, disabilità) devono essere inclusi nel report dei risultati principali pubblicato sul registro Clinicaltrials.gov (FDA, 2016).

Uno studio del 2015 ha rilevato che questi report forniscono un quadro più completo sugli eventi avversi rispetto agli articoli pubblicati in riviste scientifiche. Un team di ricercatori ha esaminato 300 trial clinici i cui report dei risultati principali riportavano eventi avversi severi - *serious adverse events* (SAEs) - confrontandoli con i relativi articoli. Solo 33 articoli (11%) fornivano un resoconto completo e coerente di tutti i SAEs sperimentati dai partecipanti ai trial.

In assenza di un report dei risultati principali, nessuno dei SAEs registrati nel 41% di tutti i trial sarebbe diventato di dominio pubblico poiché i risultati non erano pubblicati su riviste scientifiche, oppure le pubblicazioni non riportavano i SAEs. Nei rimanenti casi, gli articoli fornivano un resoconto non corretto dei SAEs registrati. Inoltre, lo studio ha rilevato che i report dei risultati principali fornivano informazioni sui SAEs più tempestivamente rispetto agli articoli in ragione delle tempistiche del processo di pubblicazione su riviste scientifiche.

Gli autori hanno concluso che “per i decisori, il nostro studio invita ad estendere l’obbligo di pubblicare il report dei risultati principali dei trial in tutti i paesi [...] La consultazione dei risultati sulla sicurezza pubblicati su *Clinicaltrials.gov* [...] è cruciale per ottenere maggiori informazioni sui gravi effetti avversi” (Tang et al., 2015).

È importante che i ricercatori inseriscano nei registri il report dei risultati principali dei trial non appena conclusa l’analisi dei dati, al fine di accelerare il ritmo delle scoperte scientifiche. Standard internazionali, leggi e regolamenti vigenti richiedono di norma che il report dei risultati principali venga pubblicato entro 12 mesi. Talora, in caso di trial pediatriche e su emergenze sanitarie di salute pubblica, la finestra temporale è ancora più ristretta (EU 2009; WHO, 2015). Per contro, la pubblicazione di un articolo in una rivista scientifica può richiedere parecchi anni (Tang et al., 2015).

Accelerare il ritmo delle scoperte scientifiche

Lo studio pubblicato nel 2016 da due dipendenti di un’azienda farmaceutica mostrava che per 67/69 trial clinici completati con successo dall’azienda nel 2010 l’articolo era stato sottomesso a riviste scientifiche. Tuttavia, tre anni dopo il loro completamento, solo il 54% dei trial erano stati pubblicati a causa delle lunghe tempistiche del processo di pubblicazione scientifica. Anche quando l’articolo veniva accettato alla prima sottomissione, il tempo medio per la pubblicazione era di 28 mesi (Mooney e Fay, 2016).

Viceversa, considerato che i registri di trial clinici impiegano solitamente solo poche settimane per la revisione e pubblicazione dei risultati principali dei trial, questi consentono una condivisione più tempestiva dei risultati della ricerca.

Il report dei risultati principali consente inoltre di evitare che le scoperte in campo medico vadano perse per sempre nel caso in cui i risultati di un trial non venissero mai pubblicati su una rivista, ad esempio quando i ricercatori si trasferiscono in un’altra struttura o vanno in pensione poco dopo il completamento del trial. Un team di ricerca guidato dal direttore di Clinicaltrials.gov ha recentemente stimato che i risultati pubblicati su riviste scientifiche sono solo la metà di tutti i trial registrati (Zarin et al, 2017).

Traguardi raggiunti

Il report tempestivo dei risultati principali dei trial è un obbligo etico e scientifico come stabilito dall'OMS e da vari standard internazionali. Inoltre, in alcune giurisdizioni, leggi, norme e regolamenti richiedono già la pubblicazione tempestiva dei risultati per alcuni trial clinici (ma non per tutti) all'interno dei registri.

Ad esempio, negli Stati Uniti una legge del 2007²² richiede al "soggetto responsabile" – solitamente gli sponsor²³ – di pubblicare il report dei risultati principali di alcuni trial clinici²⁴ su Clinicaltrials.gov entro 12 mesi dal loro completamento. Coloro che non rispettano questi termini sono soggetti ad una sanzione superiore ai \$ 10.000 per ogni giorno di ritardo fino alla pubblicazione del report. In realtà, la legge non è mai stata applicata: vari anni dopo la sua approvazione, una ricerca condotta su una coorte di trial soggetti a pubblicazione obbligatoria, ha rilevato che il 78% non aveva rispettato l'obbligo di pubblicazione del report dei risultati principali (Prayle, Hurley e Smyth, 2012)²⁵.

Ad oggi, solo agli sponsor dei trial commerciali sono state recapitate multe per non aver pubblicato i report dei risultati principali per oltre \$ 25 miliardi, ma nessuna multa è stata pagata (Piller, 2015; Piller, 2016).

Il tasso di pubblicazione complessivo dei report dei risultati principali su Clinicaltrials.gov (che include anche trial ai quali la legge non si applica) è ancora basso. Uno studio del 2013 su una coorte di trial farmacologici ha rilevato che solo per il 9% il report dei risultati principali era stato pubblicato entro 12 mesi; per 2/3 dei trial il report non era ancora stato pubblicato a tre anni dal completamento (Nguyen et al., 2013). Ad ottobre 2016 Clinicaltrials.gov conteneva oltre 227.000 voci, di cui il 90% non corredato dal report dei risultati principali (Anderson et al., 2015; Riveros et al., 2013; Zarin et al., 2017).

²² Sezione 801 del 2007 della Food and Drug Administration Amendments Act. Disponibile a:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Il testo finale di questa legge (42 CFR Part 11) è stato formalmente adottato nel settembre 2016. Cfr:

www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMSr1611785. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Esperti della trasparenza dei trial hanno espresso preoccupazioni per l'implementazione della nuova norma. Cfr:

www.alltrials.net/news/new-us-rules-fail-to-impose-full-transparency-on-clinical-trials. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

²³ Tecnicamente, la legge fa riferimento alla "parte responsabile" che è generalmente lo sponsor del trial. In alcune circostanze, lo sponsor potrebbe delegare tale responsabilità. Le procedure per determinare quale individuo o quale ente soddisfa la

definizione di "parte responsabile" sono specificate nel §11.4(c) e descritte nella Sezione IV.A.2 del seguente documento:

<https://www.federalregister.gov/documents/2016/09/21/2016-22129/clinical-trials-registration-and-results-information-submission#sectno-reference-11.66%20>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

²⁴ Se gli standard dell'OMS richiedono che il report dei risultati principali sia reso pubblico per tutti i trial entro 12 mesi dal loro completamento, gli attuali obblighi di legge degli Stati Uniti riguardano solo una minoranza dei trial registrati su Clinicaltrials.gov e oltre a non riguardare molti tipi di trial, la legge si applica solo in maniera prospettica escludendo, di fatto, molti farmaci oggi ampiamente prescritti: <https://science.sciencemag.org/content/322/5898/44.3>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

²⁵ Un'analisi condotta nel 2014 utilizzando una differente metodologia suggerisce un tasso di mancata compliance alle leggi del 33%. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2168479014529115>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Un'analisi finanziata dall'industria su un piccolo campione di trial ha rilevato un tasso di compliance più elevato (sebbene sub-ottimale): <https://bmjopen.bmj.com/content/7/9/e015110>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

I risultati di 96 trial clinici pediatrici rimangono non conosciuti

Nel 2016, i ricercatori della Harvard Medical School hanno pubblicato uno studio che ha esaminato tutti i trial pediatrici registrati su Clinicaltrials.gov dal 2008 al 2010. Dei 455 trial completati, 136 non avevano pubblicato i risultati su una rivista scientifica.

I report disponibili su Clinicaltrials.gov permettono ai ricercatori di accedere ai risultati principali di 42 trial mai pubblicati su riviste scientifiche. Ma in assenza del report dei risultati principali, restano completamente sconosciuti e potrebbero essere persi per sempre i risultati dei rimanenti 96 trial che hanno coinvolto decine di migliaia di bambini (Pica et Bourgeois, 2016)²⁶.

Analogamente, il regolamento dell'Unione Europea entrato in vigore nel 2014 richiede agli sponsor di pubblicare i risultati di alcune tipologie di trial²⁷ entro 12 mesi dal loro completamento ed entro 6 mesi per i trial pediatrici (EMA, 2014). Tuttavia, anche se tutti i trial registrati su EudraCT sono soggetti a questa norma, circa 1/3 non presentano i risultati²⁸.

Questo indica chiaramente che le agenzie nazionali²⁹ dei paesi dell'Unione Europea, responsabili del rispetto della normativa UE, attualmente non sono in grado di applicare la norma.

Standard internazionali

- Nel 2016 lo *United Nations High-Level Panel on Innovation and Access to Health Technologies* ha esortato i governi di tutto il mondo a garantire che i report dei risultati principali di tutti i trial clinici siano tempestivamente pubblicati nei registri.
- Gli standard dell'OMS adottati nel 2015 e un provvedimento del 2017 richiedono agli sponsor di:
 - Pubblicare il report dei risultati principali di tutti i trial clinici nei registri approvati dall'OMS entro 12 mesi dal loro completamento³⁰;
 - Registrare retrospettivamente i report dei risultati principali di tutti i trial clinici condotti nel passato nei registri approvati dall'OMS.

²⁶ Gli autori hanno calcolato che oltre 69.000 bambini hanno partecipato a 136 trial clinici non pubblicati su riviste scientifiche, ma non hanno fornito informazioni sul numero di partecipanti dei 96 trial che rimangono completamente non pubblicati.

²⁷ I tipi di trial normati dalla legislazione statunitense ed europea non si sovrappongono completamente. Ad esempio, la In Europa l'obbligo del report dei risultati principali si applica solo ad alcuni trial clinici farmacologici; i trial sui dispositivi non sono normati. Gli standard dell'OMS richiedono che i report dei risultati principali di tutti i trial siano pubblicati entro 12 mesi dal loro completamento.

²⁸ Ricerca effettuata su EudraCT (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>) il 28 settembre 2017. Da notare che alcuni dei trial di cui manca il report dei risultati principali sono ancora in corso o sono stati completati di recente. Un team dell'Università di Oxford dovrebbe pubblicare dati più precisi sui trial non complianti tra la fine del 2017 e l'inizio 2018.

²⁹ Un elenco delle agenzie nazionali è disponibile a <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/eu-partners/eu-member-states/national-competent-authorities-human>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

³⁰ L'OMS ha successivamente chiarito che in caso di emergenze sanitarie, come il contenimento delle epidemie, i 12 mesi dovrebbero essere "notevolmente ridotti". Cfr: Developing Global Norms for Sharing Data and Results during Public Health Emergencies. www.who.int/medicines/ebola-treatment/data-sharing_phe/en. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Raccomandazioni

Sebbene in alcune giurisdizioni esistano leggi, norme e regolamenti, la compliance è scarsa a causa del mancato monitoraggio e implementazione da parte delle agenzie governative che ne sono responsabili³¹. Inoltre, l'attuale quadro normativo copre solo alcuni tipi di trial clinici. Ad esempio, i trial sui dispositivi medici non hanno l'obbligo di pubblicare il report dei risultati principali secondo l'attuale normativa europea. Inoltre attualmente alcuni registri di trial non prevedono la possibilità di pubblicare il report dei risultati principali³².

Espandere l'ambito di applicazione di leggi, norme e regolamenti e farle rispettare in modo efficace potrebbe garantire sia la pubblicazione nei registri dei risultati principali dei trial entro 12 mesi dal loro completamento, sia la pubblicazione retrospettiva di tali report per tutti i trial condotti successivamente all'entrata in vigore delle leggi. Per far rispettare efficacemente la legge, le agenzie governative³³ necessitano di sostegno politico, poteri legali ben definiti e adeguati, infrastrutture tecniche appropriate e risorse umane idonee (Kolstoe et al., 2017).

Garantire il report dei risultati principali per i trial passati è altrettanto importante ma richiede un diverso approccio. Molti dei farmaci comunemente utilizzati oggi sono stati sviluppati negli anni '90 o anche prima, quindi i loro risultati sono più rilevanti per la pratica clinica attuale. La registrazione retrospettiva di questi trial passati e la pubblicazione dei loro risultati potrebbero migliorare l'assistenza sanitaria e l'allocazione delle risorse da parte delle agenzie governative, oltre a consentire risparmi per miliardi di dollari. Le aziende farmaceutiche potrebbero essere obbligate a registrare e pubblicare i risultati dei trial che hanno sponsorizzato in passato come condizione per la continuità di accesso al mercato³⁴.

La disponibilità dei report di molti trial pregressi promossi da istituzioni non commerciali, come le Università, potrebbe essere favorita dalla combinazione di sistemi premianti, anche economici, e supporto tecnico.

Gli investimenti necessari per garantire che i risultati dei trial clinici passati e presenti siano pubblicati sono minimali rispetto ai costi della conduzione di nuovi studi e sarebbero ulteriormente abbattuti da una migliore allocazione delle risorse, dai benefici per la salute pubblica e dai vantaggi scientifici dell'accessibilità dei dati³⁵.

³¹ Inoltre le leggi, le norme e i regolamenti vigenti non vengono talora comunicati adeguatamente agli sponsor e ai partecipanti dei trial con conseguente mancanza di chiarezza.

³² L'OMS dovrebbe valutare di incoraggiare tutti i "registri primari" (www.who.int/ictrp/network/primary/en/) a implementare questa funzione.

³³ Nell'Unione Europea, le agenzie nazionali degli stati membri sono responsabili dell'applicazione delle norme. L'articolo 94 del nuovo Regolamento EU sulle sperimentazioni cliniche, entrato in vigore nel 2014 e che verrà applicato dal 2019, afferma che: "Gli Stati membri stabiliscono il regime sanzionatorio applicabile alle violazioni del presente regolamento e adottano tutte le misure necessarie per garantirne l'effettiva applicazione. Le sanzioni sono efficaci, proporzionate e dissuasive". https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf. L'elenco delle agenzie nazionali è disponibile a: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000155.jsp. Ultimo accesso: 20 maggio 2019

³⁴ Nel 2013 GlaxoSmithKline si è volontariamente impegnata a rendere disponibili i CSR di tutti i farmaci approvati dalla nascita dell'azienda nel 2000, dimostrando che è possibile rendere disponibili i CSR archiviati. "UPDATE 1-GSK promises to publish detailed drug trial data". Reuters, 5 febbraio 2013. Disponibile a: www.reuters.com/article/gsk-data/update-1-gsk-promises-to-publish-detailed-drug-trial-data-idUSL5N0B5CV920130205. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

³⁵ L'intero budget annuale dell'FDA potrebbe essere coperto più volte con il pagamento delle sanzioni per il ritardo nel report dei risultati principali. www.who.int/ictrp/results/jointstatement/en. Ultimo accesso: 20 maggio 2019. (footnote continued)

Report integrale del trial

Tutte le informazioni rilevanti per interpretare i risultati di un trial dovrebbero essere divulgate proattivamente e rese disponibili alla comunità scientifica. Queste informazioni includono il protocollo originale del trial, il piano delle analisi statistiche predefinite, i Case Report Forms e i Clinical Study Reports (CSR).

Che cosa si intende per report integrale di un trial?

Il report integrale del trial contiene informazioni che consentono ai ricercatori di conoscere tutti i dettagli sulla conduzione e sui risultati del trial³⁶.

Nella ricerca sponsorizzata gli elementi principali dei report integrali dei trial sono i CSR, documenti tecnici che generalmente superano le 1.000 pagine e che forniscono un quadro molto dettagliato sul disegno, conduzione, analisi e outcome di un trial clinico, inclusi i dettagli degli effetti collaterali sperimentati dai pazienti. I CSR forniscono quindi un quadro molto più approfondito e dettagliato di metodi e risultati dei trial rispetto al report dei risultati principali o agli articoli pubblicati sulle riviste scientifiche (Doshi et al., 2012).

Quando le aziende farmaceutiche chiedono l'autorizzazione all'immissione in commercio per un nuovo farmaco, devono sottomettere per revisione i CSR dei trial clinici pertinenti agli enti regolatori, come la Food and Drug Administration o la European Medicines Agency. Per facilitare il processo, l'*International Conference on Harmonization* ha predisposto un format strutturato standardizzato a livello internazionale per i CSR (ICH, 2015). I report integrali di trial non sponsorizzati possono invece adottare format non standardizzati.

Perché è importante?

Rispetto al report dei risultati principali o agli articoli pubblicati nelle riviste, i dettagli contenuti nei CSR permettono ai ricercatori di "guardare sotto la superficie" al fine di comprendere come è stato condotto il trial, di valutare accuratezza, affidabilità e validità dei risultati e di ottenere informazioni dettagliate su benefici ed effetti avversi dei farmaci (Jefferson et al., 2014).

Senza l'accesso completo ai CSR, appendici incluse, nelle altre forme di pubblicazione la comunità scientifica non è in grado di verificare completamente, accuratezza, affidabilità e

"Failure to report: A STAT investigation of clinical trials reporting". Stat News, 13 dicembre 2015 www.statnews.com/2015/12/13/clinical-trials-investigation. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

³⁶ Per ragioni di brevità, questa sezione si focalizza sui CSR, che hanno il vantaggio di essere dei documenti già ampiamente utilizzati e che seguono format standardizzati. Tuttavia, i report integrali dovrebbero comprendere tutte le informazioni rilevanti per interpretare i risultati di un trial, inclusi (ma non necessariamente solo) il protocollo originale dello studio, il piano delle analisi statistiche predefinite, i Case Report Forms (CRF), le descrizioni riproducibili delle misure e degli interventi, i manuali del trial, codici e glossari e gli audit report. Per un quadro generale si veda Hoffmann, Tammy et al. "Focus on sharing individual patient data distracts from other ways of improving trial transparency" BMJ 2017;357:j2782. Disponibile a: www.bmj.com/content/357/bmj.j2782. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Sull'importanza dell'accesso ai CRF Cfr.: <https://law.yale.edu/centers-workshops/collaboration-research-integrity-and-transparency-crit/critical-thinking-blog/what-state-evidence-base-medical-products-we-use-currently>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

validità dei risultati o di rilevare diversi tipi di omissioni, errori, interpretazioni fallaci, distorsioni delle evidenze ed errate interpretazioni (Doshi e Jefferson, 2013)³⁷.

Gli effetti collaterali mortali restano spesso nascosti

Una meta-analisi del 2016 sull'under-reporting degli effetti avversi condotta su 28 trial ha rilevato che oltre il 60% degli effetti collaterali negativi identificati nei trial clinici e registrati in documenti non pubblicati non erano riportati negli articoli scientifici. Per tutti i trial, nei documenti pubblicati il numero degli eventi avversi (sia tutti, sia quelli gravi) era inferiore rispetto a quello riportato nei documenti non pubblicati.

Ad esempio, sono state registrati 198 decessi in trial clinici su quattro nuovi farmaci, ma negli articoli successivamente pubblicati ne sono stati riportati solo 29. In un altro esempio, un documento non pubblicato ha documentato 15 suicidi, ma solo 7 sono stati riportati negli articoli pubblicati.

La meta-analisi ha concluso che "l'indisponibilità dei dati "nascosti" o "mancanti" impedisce ai ricercatori, ai clinici e ai pazienti di avere piena comprensione degli effetti avversi e questo può determinare giudizi incompleti o errati" (Wieseler et al., 2010).

In particolare, le agenzie di HTA, responsabili della valutazione delle caratteristiche, degli effetti e dell'impatto delle tecnologie sanitarie, devono poter esaminare i CSR per migliorare il processo decisionale su efficacia clinica, sicurezza e costo-efficacia delle diverse opzioni terapeutiche (Wieseler et al., 2010; Wieseler et al., 2012).

I CSR sono "essenziali" per le decisioni informate di politica sanitaria

L'agenzia tedesca di HTA IQWIG richiede regolarmente ai produttori i CSR per la valutazione dei farmaci, utili nelle decisioni di politica sanitaria del paese. Nel 2013, un team della IQWIG ha esaminato 101 trial clinici i cui CSR completi erano stati forniti volontariamente dalle aziende farmaceutiche. Ha scoperto che i CSR hanno fornito oltre il doppio delle informazioni sugli outcome rilevanti per i pazienti rispetto all'insieme di tutte le altre fonti pubblicamente disponibili.

I ricercatori della IQWIG hanno concluso che i CSR sono "fonti essenziali per avere informazioni significative sui confronti indiretti [tra diversi farmaci]". Rilevando che le aziende farmaceutiche oggi non sono obbligate a fornire i CSR alle agenzie di HTA o a terze parti, hanno raccomandato che "i CSR vengano resi pubblicamente disponibili" (Wieseler et al., 2013).

Inoltre, i ricercatori indipendenti hanno bisogno dei CSR per verificare in maniera indipendente le sintesi delle evidenze dei trial e comprendere come sono state generate e per rivalutare le conclusioni tratte dalle aziende farmaceutiche e dalle agenzie regolatorie.

³⁷Sulla base di vari studi l'agenzia tedesca di HTA IQWIG ha dichiarato che: "Esistono prove schiaccianti che i dati dei trial pubblicamente disponibili non sono sufficienti a fornire un quadro completo e imparziale di un intervento sanitario [...] i documenti relativi a un trial clinico in possesso delle agenzie regolatorie (es. CSR) forniscono informazioni sostanziali aggiuntive rispetto ai report pubblicamente disponibili". Cfr: www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/publikationen/iqwig-stellungnahmen/submission-of-comments-on-policy-0070-on-publication-and-access-to-clinical-trial-data.6423.html. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Come la trasparenza dei CSR ha migliorato il processo decisionale regolatorio

Nel 2007, ricercatori indipendenti hanno analizzato i CSR dei trial clinici su un farmaco ampiamente utilizzato per il diabete e hanno concluso che il farmaco era associato a un rischio aumentato di ictus, attacchi cardiaci e decessi per infarto. L'azienda che commercializzava il farmaco aveva reso disponibili i CSR ai ricercatori esterni nel corso di un contezioso giudiziario.

Le agenzie regolatorie statunitensi ed europee hanno prontamente reagito rivedendo le loro precedenti valutazioni sulla sicurezza del farmaco; almeno un'agenzia ha disposto il ritiro del farmaco dal mercato (CRIT, 2017).

Rendere pubblicamente accessibili i report integrali dei trial – inclusi ma non limitati ai CSR – riduce il rischio di errori, interpretazioni errate, pregiudizi, distorsioni delle evidenze, corruzione o frode che possono verificarsi in altre forme di reporting dei trial (Doshi e Jefferson, 2013). Inoltre, l'accesso ai report integrali dei trial può aiutare i ricercatori indipendenti a segnalare i benefici o i rischi che il team di ricerca potrebbe aver trascurato o riportato in maniera incompleta, migliorando così la sicurezza del paziente³⁸ e accelerando la scoperta di nuovi trattamenti (Association of Medical Research Charities, 2016).

Utilizzare i CSR per portare alla luce effetti avversi non noti dei farmaci

Un team indipendente di ricerca ha esaminato 7 CSR precedentemente non divulgati dall'EMA e i dati non noti sugli eventi avversi che non erano stati né accuratamente raccolti né riportati in maniera completa. Tutti i CSR erano relativi a orlistat, un farmaco sviluppato per il trattamento dell'obesità che poteva essere acquistato senza prescrizione negli Stati Uniti e in molti paesi dell'Europa.

I ricercatori hanno concluso che gli effetti avversi erano stati "sistematicamente sottostimati" non solo negli articoli scientifici ma anche nei report dei risultati principali presentati all'EMA durante il processo di approvazione del farmaco. Poiché i CSR erano stati sottomessi molto tempo prima dell'entrata in vigore della policy dell'EMA per la divulgazione proattiva, i ricercatori hanno dovuto utilizzare le richieste della *Freedom of information* per accedervi, un processo che richiesto quasi quattro anni.

Dopo aver esaminato i dati, l'autore principale ha concluso che "è molto improbabile che l'EMA abbia scoperto differenze nella durata degli eventi avversi tra il braccio dell'Orlistat e quello del placebo. L'EMA si basa sull'analisi condotta dallo sponsor e normalmente non effettua proprie analisi statistiche" (Schroll, Penninga e Gotzsche, 2016).

Traguardi raggiunti

Le aziende farmaceutiche da tempo sono obbligate a condividere i CSR con le agenzie regolatorie quando richiedono l'autorizzazione per l'immissione in commercio di un nuovo farmaco. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, solo l'azienda farmaceutica che commercializza il farmaco e i funzionari delle agenzie regolatorie possono accedere ai CSR, mentre ricercatori indipendenti, agenzie di HTA ed enti sanitari pubblici spesso non sono

³⁸ Ad esempio, le valutazioni indipendenti sono state importanti nel sollevare preoccupazioni sui rischi di attacco cardiaco associati a Vioxx, un antidolorifico che è stato ritirato nel 2004, e nel segnalare gli effetti avversi dei farmaci Tamiflu e Orlistat apparentemente non rilevati dagli enti regolatori.

autorizzati ad accedere a questi importanti documenti (Gotzsche e Jorgense 2011; Wieseler et al., 2013)

Nel 2016 l'EMA ha cambiato rotta rendendo proattivamente pubblici alcuni CSR, ma sfortunatamente, la nuova policy riguarda solo alcuni CSR ricevuti a partire dal 2015³⁹.

I CSR precedenti, in particolare, non rientrano in questa policy e rimangono negli archivi dell'agenzia, quindi la maggior parte dei CSR dell'EMA rimangono inaccessibili, lasciando aperti quesiti su molti farmaci di ampio utilizzo (AllTrials, 2016). Inoltre, l'EMA non rende pubblici i CSR in formato scaricabile e liberamente condivisibile da chiunque: i CSR attualmente possono solo essere visualizzati a video e solo previa autorizzazione, cosa che ne limita l'utilità. Nonostante questi limiti, si tratta comunque di un importante e coraggioso passo nella giusta direzione.

Alcune aziende farmaceutiche hanno citato l'EMA in giudizio per impedire la pubblicazione di ulteriori informazioni (Wieseler et al., 2013). L'industria farmaceutica sostiene infatti che la pubblicazione dei CSR potrebbe violare la privacy dei pazienti e rivelare segreti commerciali ma l'EMA ritiene che questo rischio sia evitabile grazie a minime revisioni di testo⁴⁰.

Negli Stati Uniti l'FDA non ha un'analogia policy di trasparenza, precludendo a terzi l'accesso ai CSR sottoposti all'agenzia regolatoria americana ad eccezione delle richieste di *Freedom of information*.

Generalmente, anche i report integrali dei trial non redatti per le agenzie regolatorie, compresi quelli prodotti da ricercatori che lavorano presso università e istituti di ricerca non profit, non sono pubblicamente disponibili. I ricercatori che lavorano in questi ambiti non hanno in genere finanziamenti per pubblicare i report integrali dei trial e non esistono meccanismi ben strutturati per consentirne l'accesso pubblico. Per esempio, i registri di trial più frequentemente utilizzati non hanno una funzione dedicata che consenta di caricare i report integrali.

Standard internazionali

La campagna AllTrials richiede che tutti i CSR siano resi pubblicamente accessibili⁴¹. Oltre 730 organizzazioni di tutto il mondo, tra cui le principali società scientifiche e molti dei principali stakeholder della ricerca clinica, hanno formalmente sottoscritto i principi di AllTrials, che sono stati eletti a standard internazionali⁴².

³⁹ Il nuovo regolamento europeo sulla sperimentazione clinica, che contiene disposizioni sulla trasparenza, entrerà in vigore nel 2019. Nel 2016, l'EMA ha adottato la "policy 0070" per portare avanti alcune proposte sulla trasparenza. Cfr: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/03/WC500202621.pdf. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

⁴⁰ Nel dicembre 2016, l'EMA ha annunciato alcune modifiche al suo approccio alle revisioni. Cfr: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/12/WC500218566.pdf. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

⁴¹ "Tutti i report dei trial (Clinical Study Reports o i loro equivalenti in contesti non commerciali) devono essere resi disponibili online integralmente, con revisioni minime". Cfr: www.alltrials.net/wp-content/uploads/2017/02/AllTrials-Roadmap.pdf. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

⁴² Dal 26 settembre 2017, 748 organizzazioni hanno aderito alla campagna AllTrials. L'elenco completo è disponibile a: www.alltrials.net/supporters/supporters-organisation-list. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Raccomandazioni

Gli enti regolatori di tutto il mondo dovrebbero seguire ed estendere il recente esempio positivo dell'EMA. In particolare, dovrebbero rendere pubblicamente accessibili i CSR (incluse tutte le appendici) attualmente conservati nei loro archivi previa revisione per garantire la riservatezza commerciale e la privacy dei pazienti. In futuro, gli enti regolatori dovrebbero rendere accessibili al pubblico i nuovi CSR al momento dell'approvazione regolatoria, oppure entro 24 mesi dalla ricezione dei CSR in caso di mancata approvazione.

Gli enti regolatori conservano già oggi negli archivi questi ed altri documenti, quindi renderli disponibili online non presenta problemi logistici e può essere fatto con costi minimi⁴³ (Turner, 2007).

Da un punto di vista giuridico, le misure sulla trasparenza potrebbero essere rinforzate condizionando la continuità di accesso al mercato di un farmaco alla pubblicazione di tutti i relativi CSR⁴⁴.

A causa delle resistenze verso una maggiore trasparenza da parte di alcuni stakeholder, le agenzie regolatorie – che generalmente sostengono le misure di trasparenza – necessitano in questo processo di un forte supporto politico (EMA, 2016).

⁴³ È disponibile un software che permette la revisione automatica delle informazioni confidenziali nei CSR. Cfr: www.outsourcing-pharma.com/Article/2016/03/30/AI-solution-redacts-hundreds-of-studies-per-day. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

⁴⁴ La condivisione dei CSR per i prodotti equivalenti o per i prodotti ritirati/dismessi non può essere incentivata con misure legate all'accesso al mercato.

Publicazione del trial

I risultati di tutti i trial clinici devono essere pubblicati su una rivista scientifica oppure resi disponibili gratuitamente su appositi registri o database (preferibilmente in entrambe le forme).

Che cosa si intende per pubblicazione scientifica?

Solitamente i ricercatori condividono le scoperte fatte durante un trial clinico sottomettendo ad una rivista scientifica per la pubblicazione un manoscritto che sintetizza il disegno e i risultati del trial. Se la rivista è interessata a pubblicare l'articolo, lo invierà ad altri ricercatori esperti del settore per la *peer review* e chiederà all'autore di apportare le modifiche necessarie all'articolo sulla base del feedback ricevuti. Questo processo può richiedere molto tempo ma è considerato dalla comunità scientifica un meccanismo essenziale per garantire la qualità degli articoli pubblicati.

Perché è importante?

Le riviste scientifiche sono la principale piattaforma di comunicazione per molti ricercatori in tutto il mondo e sono spesso il primo punto di riferimento per i medici che cercano informazioni sulle migliori opzioni terapeutiche per i loro pazienti. Pertanto, al fine di garantire che i risultati dei trial clinici siano ampiamente condivisi e utili a migliorare la pratica clinica, i trial dovrebbero essere pubblicati su una rivista scientifica o resi disponibili liberamente in appositi registri o database (preferibilmente in entrambe le forme). Tuttavia, i risultati di molti trial non vengono pubblicati: uno studio del 2012 su una coorte di trial finanziati con fondi pubblici negli Stati Uniti ha rilevato che circa 60.000 persone hanno partecipato a trial non ancora pubblicati (Asiimwe e Dickson, 2016, Hwang, et al., 2016; Pica e Bourgeois, 2016; Ross et al, 2012).

Molti altri trial sono pubblicati su riviste in abbonamento o *pay-per-article*, limitando l'accesso ai risultati di importanti ricerche spesso finanziate con fondi pubblici. In alcuni casi possono essere necessari diversi anni per pubblicare un articolo su una rivista. Inoltre, gli articoli scientifici spesso omettono dati importanti (Duff et al., 2010). E purtroppo, molti studi dimostrano che la letteratura scientifica dipinge un quadro della sicurezza e dell'efficacia dei farmaci parziale e spesso distorto (Golder et al., 2016).

Traguardi raggiunti

La comunità scientifica ha messo a punto diversi meccanismi per evitare la mancata pubblicazione, i bias e la cattiva condotta nella pubblicazione scientifica ma l'attuazione di questi meccanismi si è rilevata difficile nella pratica per l'elevato numero di soggetti e istituzioni coinvolti, per il frammentato panorama della pubblicazione e per l'esistenza di perversi sistemi incentivanti. Oggi esistono riviste impegnate a pubblicare studi con risultati negativi o nulli, riviste con rapida ascesa della pre-pubblicazione, riviste open access con articoli gratuiti e riviste che accettano "report registrati", ma gli attuali incentivi alla carriera scientifica spesso scoraggiano i ricercatori a pubblicare con queste modalità (Goldacre et al., 2016).

Inoltre, i ricercatori che non pubblicano i risultati dei loro studi attualmente non vengono sanzionati e coloro che distorcono le evidenze difficilmente vengono scoperti e sanzionati in maniera efficace; anche la falsificazione fraudolenta dei dati rimane spesso impunita (Doshi, 2015).

Distorsione delle evidenze: modifica dell'outcome, eccezione o regola?

La modifica dell'outcome (outcome switching) è una forma di distorsione delle evidenze che interviene dopo il completamento di un trial. Per usare un'analogia, i ricercatori prima sparano le loro frecce e dopo disegnano il bersaglio intorno al punto in cui le frecce si sono conficcate, rendendo il loro tiro con l'arco molto più notevole/degno di nota di quanto non lo sia in realtà. In sostanza, pubblicare i successi nel trattamento dei pazienti sulla base dei dati di un trial che ha utilizzato la modifica dell'outcome sovrastima l'efficacia di farmaci e dispositivi medici.

Nel 2015-2016, un team dell'Università di Oxford, al fine di verificare quanto sia diffusa la modifica dell'outcome, ha condotto una revisione degli articoli pubblicati nelle prime cinque riviste mediche del mondo a cui si affidano molti medici per avere indicazioni su come trattare i pazienti. Il team ha rilevato che le pubblicazioni di 58/67 trial contenevano risultati alterati.

In totale non sono stati riportati 354 outcome predefiniti mentre sono stati silenziosamente aggiunti 357 nuovi outcome. Solo 9/67 trial erano stati pubblicati in maniera accurata.

I ricercatori di Oxford hanno scoperto diversi casi di distorsioni delle evidenze confrontando i risultati riportati sulle riviste scientifiche con quelli precedentemente registrati nei registri di trial clinici. Se questi trial non fossero stati registrati, sarebbe stato impossibile rilevare le informazioni fuorvianti su alcuni farmaci e dispositivi (Goldacre, Drysdale e Powell-Smith, 2016).

Standard internazionali

- La Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association afferma che i ricercatori “sono responsabili del completamento e dell'accuratezza dei loro report” (WMA, 2013).
- Un report del 2016 delle Nazioni Unite afferma che “coloro che conducono trial clinici non devono impedire ai ricercatori di pubblicare i propri risultati”.
- L'EQUATOR Network ha sviluppato linee guida per il reporting dei trial clinici⁴⁵.

Raccomandazioni

Anche se i governi nazionali avrebbero la possibilità di trasformare le regole della ricerca clinica, molti hanno esitato a prendere provvedimenti che potevano essere percepiti come invasione della libertà scientifica⁴⁶.

⁴⁵ L'EQUATOR Network, con sede presso il Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences (NDORMS) dell'Università di Oxford, porta avanti a livello nazionale attività volte a sensibilizzare e sostenere l'adozione di linee guida per il reporting della ricerca, tra cui quelle sui protocolli dei trial (SPIRIT), sui trial (CONSORT) e quelle che rendono gli interventi più facilmente replicabili (TIDieR). Cfr: www.equator-network.org/reporting-guidelines. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

⁴⁶ La Cina ha recentemente proposto dure sanzioni penali per le frodi scientifiche, si veda: “Chinese courts call for death penalty for researchers who commit fraud”. Stat News, 23 giugno 2017. <https://www.statnews.com/2017/06/23/china-death-penalty-research-fraud>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Tuttavia, i governi potrebbero ridurre i bias e le distorsioni delle evidenze nella letteratura biomedica senza intervenire direttamente nella sfera scientifica.

In alcune giurisdizioni, gli enti pubblici che coordinano i comitati etici hanno una posizione ideale per monitorare la mancata pubblicazione dei risultati dei trial e alcune forme di distorsione delle evidenze nelle pubblicazioni, basandosi sui documenti già archiviati⁴⁷ (Chan et al., 2017).

Inoltre, dal momento che molti trial clinici sono finanziati con il denaro pubblico, i decisori politici dovrebbero obbligare gli enti pubblici finanziatori a monitorare attivamente le performance di pubblicazioni e a sanzionare le istituzioni le cui pubblicazioni non soddisfano le best practice. Alcuni finanziatori hanno già iniziato a mettere in atto tali sistemi di monitoraggio⁴⁸.

⁴⁷ La fattibilità di un sistema nazionale per il monitoraggio della pubblicazione scientifica e per l'individuazione dell'"inversione dell'outcome" è stata dimostrata da recenti progetti pilota nel Regno Unito e in Finlandia. HealthwatchUK et al. 2017. "A National Clinical Trial Audit System to Improve Clinical Trials Reporting" presentato nell'inchiesta del Science and Technology Committee della camera dei comuni del Regno Unito, 5 ottobre 2017.

⁴⁸ Molti enti pubblici che finanziano la ricerca, compreso il National Institutes of Health statunitense, hanno già adottato politiche per la trasparenza dei trial che vanno oltre i minimi requisiti di legge. L'OMS ha recentemente pubblicato la "Dichiarazione congiunta sulla divulgazione pubblica dei risultati dei trial clinici", che alla fine di settembre 2017 era stata firmata da 20 organizzazioni, tra cui il Council of Medical Research indiano, il Research Council norvegese, il National Institute of Health Research del Regno Unito e altri importanti firmatari. Disponibile a: www.who.int/ictrp/results/jointstatement/en. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

I firmatari della dichiarazione si impegnano a monitorare se, dove e quando un trial viene pubblicato su una rivista scientifica, ma non a monitorare la distorsione delle evidenze (come la modifica dell'outcome" o un reporting distorto di benefici o rischi) all'interno dell'articolo.

Condivisione dei dati individuali dei partecipanti al trial

Dovrebbero essere stabiliti quadri normativi, standard, politiche e norme che permettano una efficace e attenta condivisione dei dati individuali dei partecipanti ai trial.

Che cosa si intende per condivisione dei dati individuali dei partecipanti?

I dati individuali dei partecipanti (IPD) sono i dati raccolti su ciascun partecipante nel corso di un trial clinico. Condividere gli IPD significa rendere disponibili i dati a livello individuale ad altri ricercatori dopo la conclusione del trial.

Perché è importante?

La condivisione dei dati dei trial clinici ha il grande potenziale di accelerare i progressi scientifici (Zarin e TSE, 2016). Aggregando i dati da più trial, i ricercatori possono generare evidenze più robuste sulla sicurezza e sull'efficacia di farmaci, dispositivi e altri interventi sanitari (Debray et al., 2016). I ricercatori possono anche disaggregare i dati da più trial e ricombinarli, ad esempio per esplorare le variazioni degli effetti del trattamento in vari sottogruppi di popolazione. La condivisione dei dati offre ulteriori opportunità per la ricerca esplorativa, che potrebbe generare nuove scoperte scientifiche, scoprire trattamenti più efficaci o utilizzi alternativi di terapie esistenti (Tierney et al., 2015).

Inoltre, i ricercatori indipendenti possono usare gli IPD per condurre ulteriori analisi sui dati generati da un trial. Un'analisi indipendente dei dati individuali dei pazienti riduce il potenziale di errore, di interpretazioni errate, di distorsioni delle evidenze e di frodi rispetto ad altre forme di pubblicazione di un trial (Ross, 2016).

La condivisione dei dati individuali dei partecipanti ha aumentato la sopravvivenza nei bambini affetti da malaria

La malaria uccide circa mezzo milione di persone ogni anno, molti dei quali bambini. Tuttavia, regnava una grande incertezza sulla dose ottimale di un trattamento comunemente utilizzato nei bambini piccoli. Un'analisi del 2013 che ha combinato gli IPD di 26 trial clinici, ha dimostrato che i bambini di età compresa tra 1 e 5 anni avevano migliori possibilità di guarigione se trattati con dosi più elevate di trattamento. Questa scoperta sarebbe stata impossibile analizzando i singoli trial (CRIT, 2017).

Traguardi raggiunti

Sebbene questo pilastro della trasparenza dei trial clinici sia considerato critico poiché richiede una particolare attenzione alla protezione dei dati, numerosi finanziatori della ricerca e aziende farmaceutiche hanno implementato politiche di condivisione degli IPD e

molti ricercatori hanno mostrato l'impegno a condividere volontariamente gli IPD (Bergeris et al., 2017; Smith et al. 2017; Storm, 2014; Wellcome Trust, 2015).

L'FDA richiede già alle aziende farmaceutiche di presentare gli IPD, che l'agenzia regolatoria quindi analizza per meglio valutare benefici ed effetti avversi dei farmaci (CRIT, 2017).

Tuttavia, gli sforzi fatti affinché la condivisione degli IPD diventi obbligatoria sono relativamente recenti e permangono notevoli ostacoli, tra cui il significativo impegno richiesto per trasformare i dati grezzi in formati utilizzabili da altri ricercatori, l'attuale assenza di uno standard universalmente condiviso, i problemi legati alla tutela della privacy dei pazienti, le questioni legali e normative e le sfide metodologiche.

Per questo nel 2017 l'*International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) ha abbandonato la proposta di rendere obbligatoria a breve termine la condivisione degli IPD, riaffermando nel contempo la speranza e la convinzione che l'obbligo venga implementato in futuro (Taichman et al, 2016).

Nel frattempo, i sostenitori della trasparenza hanno notato che le aziende tendono ad offrire un accesso controllato ai soli richiedenti autorizzati, piuttosto che condividere gli IPD come *open data* scaricabili e condivisibili liberamente e che l'industria continua a considerare gli IPD come proprietà dello sponsor del trial piuttosto che come parte di un processo scientifico globale.

Standard internazionali

- L'OMS supporta lo sviluppo di quadri normativi, norme e standard per consentire la condivisione efficace degli IPD. Un parere dell'OMS del settembre 2015 ha affermato che la condivisione tempestiva e trasparente dei dati e dei risultati durante le emergenze sanitarie deve diventare la regola (Modjarrad et al., 2016).

Raccomandazioni

Vi è ampio consenso nella comunità scientifica sul fatto che la condivisione degli IPD, se ben fatta, può contribuire in modo significativo al progresso in campo medico. Il settore si sta evolvendo rapidamente e sono state lanciate promettenti iniziative che i decisori dovrebbero incoraggiare e sostenere. Per sfruttare al meglio questo potenziale è necessaria una legislazione finalizzata ad una solida protezione dei dati relativi ai trial clinici.

Infine, è importante sottolineare che l'immenso potenziale di una effettiva condivisione degli IPD può essere realizzato pienamente solo se e quando gli altri pilastri della trasparenza dei trial clinici saranno solidamente implementati (Hoffmann et al., 2017; Zarin e Tse, 2016).

Principi e azioni concrete per i decisori

L'opacità ha un prezzo elevato

L'opacità nella ricerca clinica è già costata innumerevoli vite umane e ha determinato ingenti sprechi di risorse per la sanità pubblica. Come ha sottolineato una commissione parlamentare nel Regno Unito:

“Le aziende produttrici continuano a mantenere legalmente nascoste a medici e ricercatori importanti informazioni sui trial clinici. Questo annoso fallimento legislativo e culturale influenza negativamente la medicina e la capacità di medici, ricercatori e pazienti di prendere decisioni informate sulle migliori opzioni terapeutiche.”

Public Accounts Committee, 2013

Le misure per la trasparenza dei trial clinici sono fattibili e costo-efficaci

La cosa positiva è che la trasparenza dei trial clinici può essere notevolmente rafforzata utilizzando sistemi, processi e strumenti già esistenti.

Numerose giurisdizioni dispongono già di leggi, norme e regolamenti appropriati e le agenzie pubbliche incaricate di attuare queste misure tendono a sostenere con forza la trasparenza. Attraverso semplici azioni amministrative è possibile ottenere significativi miglioramenti degli attuali quadri giuridici (US FDA, 2017). In molti casi, i costi potrebbero essere completamente recuperati prevedendo multe per le eventuali violazioni⁴⁹. In altri casi, aumentare la trasparenza dei trial clinici è un'operazione dall'impatto economico modesto e dalla elevata costo-efficacia, come ha recentemente sottolineato un gruppo di importanti finanziatori della ricerca clinica dell'OMS:

“I costi associati alla divulgazione pubblica dei risultati dei trial clinici saranno modesti. I costi della diffusione dei risultati della ricerca sono una componente trascurabile dei costi complessivi per la conduzione della ricerca e la pubblicazione dei risultati è una componente essenziale della ricerca. L'allocazione delle risorse, i benefici per la salute pubblica e quelli scientifici – insieme alla necessità di soddisfare gli obblighi etici – superano di gran lunga i costi.”

OMS, 2017⁵⁰

⁴⁹ Secondo una stima ampiamente citata, gli sponsor dei trial clinici hanno accumulato oltre 25 miliardi di dollari di multe legate a violazioni della legislazione USA relativa alla pubblicazione dei risultati della ricerca, ma la mancata applicazione della legge non permette di riscuotere queste multe. Cfr: www.statnews.com/2015/12/13/clinical-trials-investigation. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Da notare che il budget 2016 di tutta la FDA degli Stati Uniti è inferiore ai 5 miliardi di dollari. Cfr: www.hhs.gov/about/budget/budget-in-brief/fda. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

⁵⁰ World Health Organization. Joint statement on public disclosure of results from clinical trials. Disponibile a: www.who.int/ictrp/results/jointstatement/en. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Imperativo per le azioni politiche

I decisori politici di tutto il mondo devono assumersi la responsabilità di risolvere questo urgente problema di salute pubblica, che ha un impatto sulla vita di tutte le persone nel mondo. Nel 2016, le Nazioni Unite hanno chiesto che:

“I governi dovrebbero richiedere che i dati anonimizzati di tutti i trial clinici completati e interrotti siano resi pubblicamente disponibili in un registro pubblico di facile consultazione. Per agevolare la collaborazione, la ricostruzione e la rivalutazione degli insuccessi, i governi dovrebbero richiedere che protocolli e disegni dei trial, set di dati, risultati dei test e dati anonimizzati dei pazienti siano resi pubblicamente disponibili in maniera tempestiva e accessibile. Affinché i cittadini possano beneficiare appieno degli investimenti pubblici nella ricerca, le agenzie di finanziamento pubblico devono garantire che, quando fattibile, dati, risultati e conoscenze generati da tali investimenti siano resi ampiamente disponibili. Una maggiore trasparenza delle informazioni sui trial clinici è un contributo importante per il miglioramento degli outcome di salute pubblica”.

2016 UN High Level Panel⁵¹

⁵¹ Report of the United Nations secretary-general's high-level panel on access to medicines. Disponibile a: www.politico.eu/wp-content/uploads/2016/09/HLP-Report-FINAL-Sept-2016.pdf. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Azioni concrete per migliorare la trasparenza dei trial clinici

I decisori dovrebbero mettere in atto tre azioni per aumentare la trasparenza dei trial clinici e migliorare l'accountability nei confronti di cittadini, pazienti, contribuenti e investitori:

1. Garantire il reporting trasparente dei trial clinici finanziati con risorse pubbliche

Innanzitutto, i decisori politici dovrebbero richiedere a tutti gli enti pubblici che finanziano la ricerca di adottare e ampliare le disposizioni della recente dichiarazione congiunta dei finanziatori della ricerca dell'OMS e assicurarsi che siano pienamente implementate. In futuro, per garantire che i fondi pubblici per la ricerca clinica apportino reali benefici alla comunità, i finanziatori pubblici dovrebbero erogare il denaro dei contribuenti solo a istituzioni e individui che rispettano, in maniera verificabile, le best practice della ricerca clinica. Questa semplice azione comporterebbe significativi guadagni per la trasparenza a costi minimi.

2. Far rispettare le regole esistenti sul reporting dei trial clinici

In secondo luogo, i decisori dovrebbero fornire alle agenzie governative risorse, poteri e sostegno politico per far rispettare leggi, norme e regolamenti vigenti che oggi non sono applicati in maniera coerente. I decisori dovrebbero sostenere le agenzie governative nella creazione di meccanismi efficaci di monitoraggio e sanzionamento per aumentare l'accountability. Un promettente modello è quello dei *Research Ethics Committees* del Regno Unito per monitorare la registrazione, il report dei risultati principali e la pubblicazione scientifica di tutti i trial condotti nella propria giurisdizione⁵².

3. Potenziare il quadro normativo e regolatorio

Infine, i decisori dovrebbero modificare leggi, norme e regolamenti vigenti⁵³ in linea con gli standard internazionali di best practice e assicurare che riguardino tutti i trial clinici, passati e presenti, come definito dall'OMS. Ad esempio, nell'Unione Europea, le attuali linee guida sulla pubblicazione dei risultati non dovrebbero limitarsi ai trial farmacologici e le politiche sulla divulgazione dei CSR dovrebbero essere estese ai trial pregressi. Per aumentare la trasparenza dei trial clinici, i quadri normativi e regolatori dovrebbero garantire i cinque pilastri:

⁵² Per maggiori dettagli Cfr:

HealthWatch UK et al. 2017 "A National Clinical Trial Audit System to Improve Clinical Trials Reporting" presentato nell'inchiesta del Science and Technology Committee della camera dei comuni del Regno Unito, 5 ottobre 2017. Disponibile a: <http://data.parliament.uk/writtenevidence/committeeevidence.svc/evidencedocument/science-and-technology-committee/research-integrity/written/70815.pdf>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Schmucker, C. et al. "Extent of Non-Publication in Cohorts of Studies Approved by Research Ethics Committees or Included in Trial Registries" PLoS ONE 9(12): e114023. Disponibile a: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0114023>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

⁵³ Gli ecosistemi della ricerca clinica così come i quadri normativi e regolatori possono variare considerevolmente nelle diverse giurisdizioni. Pertanto, i decisori dovranno adottare misure concrete di attuazione coerenti con il contesto nazionale e locale.

- 1. Registrazione del trial:** tutti i trial clinici devono essere registrati su un registro di trial approvato dall'OMS, prima dell'arruolamento del primo partecipante.
- 2. Report dei principali risultati del trial:** i report dei risultati principali di tutti i trial clinici devono essere pubblicati nei registri in cui sono stati inizialmente registrati entro 12 mesi dal loro completamento.
- 3. Report integrale del trial:** tutte le informazioni rilevanti per interpretare i risultati di un trial dovrebbero essere divulgate in maniera proattiva e rese disponibili alla comunità scientifica. Queste informazioni includono il protocollo originale del trial, il piano di analisi statistiche predefinite, i Case Report Forms e i Clinical Study Reports.
- 4. Pubblicazione del trial:** i risultati di tutti i trial clinici devono essere pubblicati su una rivista scientifica o resi gratuitamente disponibili in idonei registri o database di trial (preferibilmente in entrambe le forme).
- 5. Condivisione dei dati individuali dei partecipanti al trial:** devono essere stabiliti quadri normativi, regole, politiche e leggi che consentano una condivisione efficace e attenta dei dati individuali dei partecipanti.



Bibliografia

- Aizaid, A. Chasing a missing clinical trial result – a doctor’s odyssey, *AllTrials*, 2016. Disponibile a: www.alltrials.net/news/diabetes-alzheimer-link-clinical-trials. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- AllTrials. Pharma company investors call for clinical trials transparency, *AllTrials*, 2015. Disponibile a: www.alltrials.net/news/pharma-company-investors-call-for-clinical-trials-transparency. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- AllTrials, “European Medicines Agency today releases first Clinical Study Reports”, *AllTrials*, 2016. Disponibile a: www.alltrials.net/news/european-medicines-agency-csr-transparency-policy-0070. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Anderson, L. M. et al. Compliance with Results Reporting at ClinicalTrials.gov, *New England Journal of Medicine*, 2015;372:1031-1039.
- Angell, M. *The Truth about the Drug Companies. How they deceive us and what to do about it*, New York: Random House, 2004.
- Asiimwe, I.G. & Rumona, D. Publication proportions for registered breast cancer trials: before and following the introduction of the ClinicalTrials.gov results database, *Research Integrity and Peer Review*, 2016; 1:10.
- Baronikova, S. et al. Disclosure of results of clinical trials sponsored by pharmaceutical companies. Presented at the Peer Review Congress (10–12 September 2017, Chicago, USA). Disponibile a: <http://peerreviewcongress.org/prc17-0354>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Bass, A. *Side Effects: A Prosecutor, a Whistleblower, and a Bestselling Antidepressant on Trial*, New York: Algonquin, 2008. ISBN: 9781565125537
- Begum, R. & Kolstoe, S. Can UK NHS research ethics committees effectively monitor publication and outcome reporting bias? *BMC Medical Ethics*, 2015. Disponibile a: <https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-015-0042-8>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Bekelman, J.E., Li, Y. & Gross, C.P. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*, 2003; 289(4): 454-465.
- Bergeris, A., Tse, T. & Zain, D. Statements About Intent to Share Individual Participant Data at ClinicalTrials.gov, *International Congress on Peer Review and Scientific Publication*, 2017. Disponibile a: <http://peerreviewcongress.org/prc17-0261>. Ultimo accesso: 10 novembre 2017.
- Bruckner, T. How we dragged orlistat’s hidden “understated harms” into the light: An interview with Jeppe Schroll, *AllTrials*, 2016. Disponibile a: www.alltrials.net/news/orlistat-alli-jeppe-schroll-ema-foi-clinical-trials. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Bruckner, T. & Ellis, B. “Clinical Trial Transparency: A Key to Better and Safer Medicines”, *TranspariMED*, 2017. Disponibile a: www.transparimed.org/single-post/2017/04/28/clinical-evidence-harms-costs. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Carpenter, D. *Reputation and Power: Organizational Image and Pharmaceutical Regulation at the FDA*, New Jersey: Princeton University Press, 2010.
- Center for Open Science. Registered Reports: Peer review before results are known to align scientific values and practices, *Center for Open Science*. Disponibile a: <https://cos.io/rr>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Chalmers, I. et al. *Testing Treatments*, NIH, 2017. Disponibile a: www.testingtreatments.org. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Chan, A-W, et al. 2017. Association of Trial Registration With Reporting of Primary Outcomes in Protocols and Publications, *JAMA Research Letter*, 11 September 2017. Disponibile a: <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2653434>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- ClinicalTrials.gov & U.S. National Library of Medicine. *FDAAA 801 Requirements*, 2016. Disponibile a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

- CRIT. *Promoting Transparency in Clinical Research: Why and How?* Yale University Press, 2017. Disponibile a: https://law.yale.edu/system/files/area/center/crit/document/crit_white_paper_november_2017_bes_t.pdf. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Collier, R. Scientific misconduct or criminal offence? *Canadian Medical Association Journal*, 2015, 187(17): 1273-1274.
- Crowther, C. et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of Antenatal Magnesium Sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Medicine*, 2017, 14(10).
- Davis, C. et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13, *BMJ*, 2017; 359:j4530.
- Debray, T. et al. An overview of methods for network meta-analysis using individual participant data: when do benefits arise? *Statistical Methods in Medical Research*, 2016.
- Dechartres, A. et al. Association between trial registration and treatment effect estimates: a meta-epidemiological study, *BMC Medicine* 2016; 14(1): 100.
- Doshi, P., Jefferson T. & Del Mar C. The Imperative to Share Clinical Study Reports: Recommendations from the Tamiflu Experience, *PLoS Medicine*, 2012 9(4): e1001201.
- Doshi, P., Jones, M. & Jefferson, T. Rethinking credible evidence synthesis, *BMJ*, 2012; 344:d7898
- Doshi, P. & Jefferson, T. Clinical study reports of randomised controlled trials: an exploratory review of previously confidential industry reports, *BMJ Open*, 2013; 3 e002496.
- Doshi, P. From promises to policies: Is big pharma delivering on transparency? *BMJ*, 2014; 348: g1615.
- Doshi, P. No correction, no retraction, no apology, no comment: paroxetine trial reanalysis raises questions about institutional responsibility, *BMJ*, 2015; 351:h4629.
- Duff, J.M. et al. Adequacy of Published Oncology Randomized Controlled Trials to Provide Therapeutic Details Needed for Clinical Application, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2010; 102(10):702-705.
- The Economist. Drug testing: Trials and Errors, *The Economist*, 25 July 2015. Disponibile a: www.economist.com/leaders/2015/07/25/trials-and-errors. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- European Medicines Agency. Posting of clinical trial summary results in European Clinical Trials Database (EudraCT) to become mandatory for sponsors as of 21 July 2014, *European Medicines Agency*, 2014. Disponibile a: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/06/news_detail_002127.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- European Medicines Agency. New judicial decisions at odds with EMA's efforts to allow access to documents on medicines, EMA appeals interim measures, *European Medicines Agency*. Disponibile a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/09/WC500213362.pdf. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- European Ombudsman. Decision of the European Ombudsman closing his inquiry into complaint 2560/2007/BEH against the European Medicines Agency, 2010.
- European Union. Guidance on the information concerning paediatric clinical trials to be entered into the EU Database on Clinical Trials, *Official Journal of the European Union*, 2009; C 28/01. Disponibile a: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2009_c28_01/2009_c28_01_en.pdf. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- European Court of Justice. *PTC Therapeutics International v EMA*. Disponibile a: <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=188741&pageIndex=0&doclang=en&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=1247554>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- FDA Transparency Working Group. Blueprint for Transparency at the U.S. Food and Drug Administration, Recommendations to Advance the Development of Safe and Effective Medical Products, *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 2017; 45(4).

- Feuerstein, A. Biotech Stock Mailbag: Ionis, Trust Issues and ‘Oops! Don’t Look at That Slide Deck. *The Street*, 2016. Disponibile a: www.thestreet.com/story/13665173/1/biotech-stock-mailbag-ionis-trust-issues-and-oops-don-t-look-at-that-slide-deck.html. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Glasziou, P. & Chalmers, I. Is 85% of health research really ‘wasted’? *BMJ Opinion*, 2016. Disponibile a: <http://blogs.bmj.com/bmj/2016/01/14/paul-glasziou-and-iain-chalmers-is-85-of-health-research-really-wasted>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Goldacre, B. *Bad Pharma: How Drug Companies Mislead Doctors and Harm Patients*, Fourth Estate, London, UK. 2012. ISBN: 978-0-00-735074-2.
- Goldacre, B., Drysdale, H. & Heneghan, C. *The Centre for Evidence Based Medicine Outcome Monitoring Project (COMPare) Protocol*, CEBM, University of Oxford, 2016. Disponibile a: <http://compare-trials.org/wp-content/uploads/2016/01/COMPare-Protocol-18.5.2016.pdf>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Goldacre, B., Drysdale, H. & Powell-Smith, A. et al. COMPare Trials Project. 2016. Disponibile a: <http://compare-trials.org>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Goldacre, B. et al. Pharmaceutical companies’ policies on access to trial data, results and methods: Audit study, *BMJ*, 2017; 358:j3334.
- Golder, S. et al. Reporting of Adverse Events in Published and Unpublished Studies of Health Care Interventions: A Systematic Review, *PLoS Medicine*, 2016; 13(9).
- Gøtzsche, P.C. & Jørgensen, A.W. Opening up data at the European Medicines Agency, *BMJ*, 2012;342.
- Health Action International Europe. *Protecting citizens’ health: Transparency of clinical trial data on medicines in the EU*, HAI Europe, 2013.
- Harriman S. & Patel J. When are clinical trials registered? An analysis of prospective versus retrospective registration, *Trials*, 2016. Disponibile a: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-016-1310-8>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Health Research Authority. Research registration and research project identifiers, 2019. Disponibile a: www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/research-planning/research-registration-and-research-project-identifiers. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Higgins, J.P.T. & Green, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1*, The Cochrane Collaboration, 2011.
- Hoffmann, T. et al. Focus on sharing individual patient data distracts from other ways of improving trial transparency, *British Medical Association*, 2017.
- Hwang, T.J. et al. Failure of investigational drugs in late-stage clinical development and publication of trial results, *JAMA Internal Medicine*, 2016; 176(12):1826-1833.
- The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Disponibile a: www.ich.org. Ultimo accesso: 20 settembre 2017.
- Jefferson, T. et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments, *BMJ*, 2014; 348:g2545.
- Jefferson, T. et al. Risk of Bias in industry-funded oseltamivir trials: comparison of core reports versus full clinical study reports, *BMJ Open*, 2014; 4:e005253.
- Jones, P. et al. Comparison of Registered and Reported Outcomes in Randomized Clinical Trials Published in Anesthesiology Journals, *Anesthesia and Analgesia*, 2017; 125(4):1292- 1300.
- Kiley, R. et al. Data Sharing from Clinical Trials – A Research Funder’s Perspective, *New England Journal of Medicine*, 2017; 377:1990-1992.
- Koenig, F. et al. Sharing clinical trial data on patient level: opportunities and challenges, *Biometrical Journal [Biometrische Zeitschrift]*, 2015, 57(1):8-26.
- Kolstoe, S.E., Shanahan, D.R. & Wisely, J. Should research ethics committees police reporting bias? *BMJ: British Medical Journal*, 2017; 356.

Laine, C. et al. Update on Trials Registration: Clinical Trial Registration: Looking Back and Moving Ahead, *International Committee of Medical Journal Editors*, 2007. Disponibile a: www.icmje.org/news-and-editorials/clinical_trial_reg_jun2007.html. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

The Lancet. Research: increasing value, reducing waste. *The Lancet*, 2014. Disponibile a: www.thelancet.com/series/research. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Lexchin, J. et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review, *BMJ*, 2003; 326(7400):1167-1170.

Maruani, A. et al. Impact of sending email reminders of the legal requirement for posting results on ClinicalTrials.gov: cohort embedded pragmatic randomized controlled trial, *BMJ*, 2014; 349:g5579

Mayo-Wilson, E., Doshi, P. & Dickersin, K. Are manufacturers sharing data as promised? *BMJ*, 2015; 351:h4169.

Mayo-Wilson, E. et al. Practical guidance for using multiple data sources in systematic reviews and meta-analyses, *Research Synthesis Methods*, 2017; 10:1002/jrsm.1277.

McGauran, N. et al. Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials*, 2010; 11(1) 37.

Modjarrad, K. Developing Global Norms of Sharing Data and Results during Public Health Emergencies, *PLoS Medicine*, 2016; 13(1): e1001935.

Miller, J.E., Korn, D. & Ross, J.S. Clinical trial registration, reporting, publication and FDAAA compliance: a cross-sectional analysis and ranking of new drugs approved by the FDA in 2012, *BMJ Open*, 2015; 5(11).

Mooney, L. A. & Fay, L. Cross-sectional study of Pfizer-sponsored clinical trials: assessment of time to publication and publication history, *BMJ Open* 2016; 6:e012362.

Moscicki, R. Responsible Sharing of Clinical Trial Data: An FDA Perspective, *US Food and Drug Administration*, 2014. Disponibile a: www.cbinet.com/sites/default/files/files/Moscicki_Richard_pres_updated.pdf. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

MRC. *Good Practice Principles for Individual Participant Data from Publicly Funded Clinical Trials*, 2015. Disponibile a: www.methodologyhubs.mrc.ac.uk/files/7114/3682/3831/Datasharingguidance2015.pdf. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Nasser, M. et al. What are funders doing to minimise waste in research? *The Lancet*, 2017; 389(10073):1006-1007.

Nguyen, T.A. et al. Public availability of results of trials assessing cancer drugs in the United States, *Journal of Clinical Oncology*, 2013; 31(24):2998-3003.

Onakpoya, I.J., Heneghan, C.J. & Aronson, J.K. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature, *BMC medicine*, 2016; 14(10).

Pica, N. & Bourgeois, F. Discontinuation and nonpublication of randomized clinical trials conducted in children. *American Academy of Paediatrics*, 2016: e20160223.

Piller, C. Failure to report: A STAT investigation of clinical trials reporting, *STAT*, 2015. Disponibile a: www.statnews.com/2015/12/13/clinical-trials-investigation. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Piller, C. Interview with AllTrials, 2016. Disponibile a: www.alltrials.net/news/fdaaa-enforcement-clinical-trials-fda-nih. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.

Pisani, E. & Botchway S. Sharing individual patient and parasite-level data through the WorldWide Antimalarial Resistance Network platform: A qualitative case study, *Wellcome Open Research*, 2017; 2:63.

Powell-Smith, A. et al. The TrialsTracker: automated ongoing monitoring of failure to share clinical trial results by all major companies and research institutions. *F1000Res*, 2016; 52629.

The PLoS Medicine Editors. Can Data Sharing Become the Path of Least Resistance? *PLoS Medicine*, 2016, 13(1):e1001949.

- Prayle, A.P., Hurley, M.N. & Smyth, A.R. Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study, *BMJ*, 2012; 344:d7373.
- Public Accounts Committee. *Thirty-Fifth Report, Access to clinical trial information and the stockpiling of Tamiflu*, 2013. Disponibile a: <https://publications.parliament.uk/pa/cm201314/cmselect/cmpubacc/295/29502.htm>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Quintano, A. S. *Hai Europe calls on EMA's Management Board to stand for data transparency*, Health Action International. Disponibile a: <http://haiweb.org/hai-europe-calls-on-emas-management-board-to-stand-for-data-transparenc>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Ritchie, J. The European Medicines Agency Gives Unprecedented Public Access to Clinical Trial Data, *Association of Medical Research Charities (AMRC)*, 2016.
- Riveros, C. et al. Timing and Completeness of Trial Results Posted at ClinicalTrials.gov and Published in Journals, *PLoS Medicine*, 2013; 10(12).
- Rosati, P. et al. Major discrepancies between what clinical trial registries record and paediatric randomised controlled trials publish, *Trials* 2016; 17:430.
- Ross, J. et al. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross sectional analysis, *BMJ*, 2012; 344:d7292.
- Ross, J.S. Clinical research data sharing: What an open science world means for researchers involved in evidence synthesis, *Systematic Reviews*, 2016; 5:159.
- Saini, P. et al., Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews, *BMJ* 2014; 349: g6501.
- Schroll, J.B., Penninga E.L. & Gøtzsche, P.C. Assessment of Adverse Events in Protocols, Clinical Study Reports, and Published Papers of Trials of Orlistat: A Document Analysis, *PLoS Medicine*, 2016; 13(8):e1002101.
- Smith, R. Should scientific fraud be a criminal offence? *BMJ Opinion*, 2013. Disponibile a: <http://blogs.bmj.com/bmj/2013/12/09/richard-smith-should-scientific-fraud-be-a-criminal-offence>. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Smithy, J.W., Downing, N.S. & Ross J.S. Publication of pivotal efficacy trials for novel therapeutic agents approved between 2005 and 2011: a cross-sectional study, *JAMA Intern Med* 2014;174(9):1518-20.
- Song, F. et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases, *Health Technol Assess*, 2010; 14(8): 1-193.
- Song, F., Loke, Y. & Hooper, L. Why are medical and health-related studies not being published? A systematic review of reasons given by investigators, *PLoS One*, 2014; 9(10).
- Southworth C. Study Registration Loopholes, *Journal of Clinical Research Best Practice*, 2011, 7(7).
- Steinbrook, R. Gag Clauses in Clinical-Trial Agreements, *New England Journal of Medicine*, 2005; 352(21), 2160-2162.
- Strom, B.L. et al. Data Sharing, Year 1 – Access to Data from Industry – Sponsored Clinical Trials, *New England Journal of Medicine*, 2014; 371:2052-2054.
- Sydes, M.R. et al. Sharing data from clinical trials: the rationale for a controlled access approach, *Trials*, 2015; 16:104.
- Taichman, D. et al. Sharing Clinical Trial Data, *BMJ*, 2016; 352:i255.
- Taichman, D. Data Sharing Statements for Clinical Trials: A Requirement of the International Committee of Medical Journal Editors, *Annals of Internal Medicine*, 2016; 164:505-6.
- Tang, E. et al. Comparison of serious adverse events posted at ClinicalTrials.gov and published in corresponding journal articles, *BMC Medicine*, 2015; 13:189.
- Tierney, J.F. et al. How Individual participant data meta-analyses have influenced trial design, conduct and analysis, *Journal of Clinical Epidemiology*, 2015; 68(11): 1325-1335.
- Tierney, J.F. et al. Individual Participant Data (IPD) Meta-analyses of Randomized Controlled Trials: Guidance on Their Use, *PLoS Medicine*, 2015; 12(7).

- Torjesen, I. European drug agency backtracks on plan to give researchers access to clinical trial reports, *BMJ*, 2014; 348:g3432.
- Turdur-Smith, C. et al. How should Individual Participant Data (IDP) from publicly funded clinical trials be shared? *BMC Medicine*, 2015; 13:298.
- Turner E.H. Posting FDA new drug application reviews, *JAMA*, 2007; 298:863-4.
- Turner, E.H. et al. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy, *New England Journal of Medicine*, 2008, 358: 252-260.
- Turner, E.H. How to access and process FDA drug approval packages for use in research, *BMJ*, 2013; 347:f5992
- UNAIDS & World Health Organisation. *Ethical considerations in biomedical HIV prevention trials*, UNAIDS & WHO guidance document, 2012. Disponibile a: www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/jc1399_ethical_considerations_en_0.pdf. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- United Nations. *Report of the United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines, Promoting innovation and access to health technologies*, High-level Panel on Access to Medicines, 2016. Disponibile a: www.politico.eu/wp-content/uploads/2016/09/HLP-Report-FINAL-Sept-2016.pdf. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- U.S. Food & Drug Administration. What is a Serious Adverse Event? Reporting Serious Problems to the FDA, 2016. Disponibile a: www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Wieseler, B. et al. Finding studies on Reboxetine: a tale of hide and seek, *BMJ*, 2010; 341:c4942.
- Wieseler, B. et al. Access to regulatory data from the European Medicines Agency: the times they are a-changing, *Systematic reviews*, 2012; 1:50.
- Wieseler, B. et al. Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications, *BMJ*, 2012; 344:d8141.
- Wieseler, B. et al. Completeness of Reporting of Patient-Relevant Clinical Trial Outcomes: Comparison of Unpublished Clinical Study Reports with Publicly Available Data, *PLoS Medicine*, 2013 10(10).
- Wieseler, B. Response to European drug agency backtracks on plan to give researchers access to clinical trial reports, *BMJ*, 2014; 348. Disponibile a: www.bmj.com/content/348/bmj.g3432/rapid-responses. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Woloshin, S. et al. The Fate of FDA Postapproval Studies, *New England Journal of Medicine*, 2017; 377: 1114-1117.
- WHO. *International Standards for Clinical Trial Registries*, 2012. Disponibile a: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/76705/1/9789241504294_eng.pdf. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- WHO. *Developing Global Norms for Sharing Data and Results during Public Health Emergencies*, 2015. Disponibile a: www.who.int/medicines/ebola-treatment/data-sharing_phe. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- WHO. *Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results*, 2015. Disponibile a: www.who.int/ictrp/results/reporting/en. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- WHO. *Joint statement on public disclosure of results from clinical trials*, 2017. Disponibile a: www.who.int/ictrp/results/jointstatement/en. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- World Medical Association. *Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, 2013. Disponibile a: www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects. Ultimo accesso: 20 maggio 2019.
- Worldwide Antimalarial Resistance Network (WWARN) DP Study Group. The Effect of Dosing Regimens on the Antimalarial Efficacy of Dihydroartemisinin-Piperaquine: A Pooled Analysis of Individual Patient Data, *PLoS Medicine*, 2013; 10(12).
- Zarin, D. et al. Issues in the Registration of Clinical Trials, *JAMA*, 2007; 297(19):2112-2120.

Zarin, D. & Tse, T. Moving Towards Transparency of Clinical Trials, *Science*, 2008; 319(5868): 1340–1342.

Zarin, D. et al. The ClinicalTrials.gov Results Database - Update and Key Issues, *New England Journal of Medicine*, 2011; 364:852-60.

Zarin, D. & Tse, T. Sharing Individual Participant Data (IDP) within the Context of the Trial Reporting System (TRS), *PLoS Medicine*, 2016; 13(1).

Zarin, D. et al. Update on Trial Registration 11 Years after the ICMJE Policy Was Established, *New England Journal of Medicine*, 2017; 376:383-391.

www.ti-health.org

Fondazione GIMBE

Diffondere le conoscenze

Migliorare la salute

Via Amendola, 2

40121 Bologna

Tel. 051 5883920

info@gimbe.org

www.gimbe.org