

Rendere pubblici i risultati dei trial clinici: lo statement dell'Organizzazione Mondiale della Sanità

Organizzazione Mondiale della Sanità*

A seguito di un summit sulla ricerca sanitaria nel 2004, nel 2005 è stata approvata una risoluzione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per rendere obbligatoria l'identificazione univoca di tutti i trial clinici. A tal fine è stata creata la piattaforma internazionale dei registri dei trial clinici dell'OMS – *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* – che archivia informazioni sui trial registrati in un network di registri di trial¹.

Secondo l'OMS "La registrazione di tutti gli studi sperimentali è una responsabilità scientifica, etica e morale"². L'inserimento in un registro delle informazioni sui trial prima del loro avvio è un requisito per la pubblicazione dei risultati degli studi sulle principali riviste mediche³. Tuttavia, sono emerse preoccupazioni sulla possibile pubblicazione selettiva dei trial in relazione ai risultati. In particolare, i trial negativi hanno minori probabilità di essere sottmessi o accettati per la pubblicazione o di essere resi pubblici in altro modo. La registrazione dei trial clinici si è progressivamente diffusa, permettendo così di valutare la percentuale di trial registrati che non sono stati pubblicati, a definiti intervalli temporali dopo la data prevista di conclusione dello studio. Varie analisi hanno confermato che numerosi trial rimangono non pubblicati per diversi anni dopo il completamento dello studio, anche nel caso di mega-trial randomizzati.

L'ultima versione della Dichiarazione di Helsinki stabilisce che "Ogni studio di ricerca che coinvolge esseri umani deve essere registrato in un database pubblicamente accessibile prima dell'arruolamento del primo partecipante" e che "I ricercatori hanno il dovere di rendere pubblicamente disponibili i risultati delle loro ricerche [...] Risultati negativi e non conclusivi devono essere pubblicati o resi pubblicamente disponibili, alla stessa maniera dei risultati positivi". Riportare i risultati di tutti i trial clinici, inclusi quelli condotti in passato e mai pubblicati, è un imperativo etico. Infatti, decisioni basate solo su una parte dei trial clinici completati possono determinare l'inadeguata allocazione di risorse per lo sviluppo di nuovi interventi sanitari e per il finanziamento di quelli già disponibili e la diffusione di raccomandazioni inadeguate sia a livello regolatorio che di salute pubblica.

Ribadire la posizione dell'OMS sui registri di trial. Prima dell'avvio di un trial clinico⁴ (di qualsiasi fase) i suoi dettagli devono essere inseriti in un registro di trial pubblicamente e gratuitamente accessibile e ricercabile in

conformità agli standard internazionali definiti dall'OMS. La registrazione del trial dovrebbe essere avvenire prima della somministrazione del primo intervento al primo partecipante.

Aggiornamento delle informazioni sul registro di trial.

Tutti i registri dove è stato inserito il trial devono essere aggiornati inserendo il numero finale di partecipanti arruolati e la data reale di completamento dello studio (data di misurazione dell'outcome principale nell'ultimo partecipante). Se i trial clinici sono conclusi, il loro status deve essere aggiornato di conseguenza riportando il numero dei partecipanti arruolati fino al momento della conclusione.

Tempistiche per il reporting dei trial. I risultati di un trial clinico devono essere riportati secondo la seguente tempistica e in ENTRAMBE le modalità di seguito indicate:

1. I risultati principali dei trial clinici⁵ devono essere inviati per la pubblicazione a un rivista peer review entro 12 mesi dalla conclusione dello studio e pubblicati in modalità open access a meno di specifici fattori ostativi, oppure devono essere resi pubblicamente disponibili entro 24 mesi dalla conclusione dello studio.
2. Gli outcome principali⁶ devono essere resi pubblicamente disponibili entro 12 mesi dalla conclusione dello studio attraverso il loro inserimento nella sezione dei risultati del registro primario di trial clinici. Se il registro non dispone di un database per i risultati, questi ultimi dovrebbero essere pubblicati sul sito internet istituzionale dello sponsor o del finanziatore o del ricercatore principale ed essere liberamente accessibili, pubblicamente disponibili e ricercabili.

Citazione. Organizzazione Mondiale della Sanità. Rendere pubblici i risultati dei trial clinici: lo statement dell'Organizzazione Mondiale della Sanità Evidence 2016;8(2): e1000134.

Pubblicato 29 febbraio 2016

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

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Provenienza. Tradotto con permesso da: WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results. Disponibile a: www.who.int/ict-rp/results/reporting/en/

* E-mail: publications@who.int

Molte riviste permettono la pubblicazione *open access* dei risultati dei trial e alcune prevedono addirittura una policy esplicita per sostenere la pubblicazione di trial negativi. 12 e 24 mesi rappresentano il range temporale massimo accettabile per il reporting; sono fortemente incoraggiate tempistiche più brevi che dovrebbero essere possibili nella maggior parte dei casi.

Il reporting dei risultati di trial progressi. I trial clinici condotti in passato e mai pubblicati devono essere resi noti attraverso il loro inserimento in un registro di trial clinici gratuitamente e pubblicamente accessibile e ricercabile. Inoltre, è auspicabile la loro pubblicazione in una rivista *peer reviewed*.

Inserimento nella pubblicazione del codice identificativo del trial. Il codice numerico identificativo di registrazione (ID univoco del trial) deve sempre essere inserito in tutte le pubblicazioni del trial e citato nell'abstract per un facile collegamento tra il report del trial indicizzato in PubMed e in altre banche dati bibliografiche e il registro di trial. Le banche dati bibliografiche, come PubMed, dovrebbero rendere facilmente disponibili gli ID dei trial includendoli nell'abstract di ogni record di trial clinico.

Note sulle iniziative di condivisione dei dati. I benefici della condivisione dei dati della ricerca e l'agevolazione della ricerca attraverso un migliore accesso ai dataset primari sono principi importanti per l'OMS. Anche se questo statement non riguarda la condivisione dei dati primari, l'OMS è attivamente impegnata in diverse iniziative sulla condivisione dei dati e sostiene la condivisione dei dataset della ricerca sanitaria quando opportuno. L'OMS continuerà con i suoi partner a sostenere la condivisione dei dati al fine di massimizzare il *value* dei dati della ricerca sanitaria.

NOTE

1. Disponibile a: who.int/ictrp/network. Ultimo accesso: 29 febbraio 2016
2. Disponibile a: who.int/ictrp. Ultimo accesso: 29 febbraio 2016
3. Disponibile a: www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html. Ultimo accesso: 29 febbraio 2016
4. Con il termine "trial clinico" si intende uno studio sperimentale che assegna in maniera prospettica soggetti umani ad un intervento sanitario. Anche se l'assegnazione random è considerata il gold standard per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia di un intervento, la definizione dell'OMS di trial clinico dal punto di vista del reporting include anche gli studi con assegnazione non randomizzata (es. trial di fase 1). Poiché si possono verificare problemi di sicurezza durante gli studi di fase 1, è fondamentale che per i trial di fase 1 non randomizzati vengano applicate le stesse modalità di divulgazione dei trial randomizzati di fase 1, 2 o 3. I trial di fase 4 o di post-autorizzazione su interventi sanitari sono considerati trial clinici se

hanno un disegno prospettico (con o senza randomizzazione). I trial clinici hanno obiettivi predefiniti di ricerca o di sviluppo di prodotti, quindi l'utilizzo routinario di interventi sanitari senza specifici obiettivi di ricerca non rientra nella definizione di studi clinici.

5. Si veda www.consort-statement.org per standard condivisi sul reporting dei trial clinici nei manoscritti *peer reviewed*.

6. Secondo l'accezione di questo statement il dataset minimo di outcome principali include: flusso dei partecipanti, caratteristiche di base, outcome primario e secondari, eventi avversi compresi tutti quelli gravi e quelli rilevanti previsti e non previsti. Un esempio di format per il reporting dei risultati è disponibile a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/results>. Considerare che gli outcome principali si riferiscono alle analisi condotte sui dati, non alla divulgazione dei dati primari in sé.