

AllTrials: nuove proposte per una ricerca trasparente

Antonino Cartabellotta¹, Corrado Iacono²

¹Presidente Fondazione GIMBE, ²Dipartimento Farmaceutico AUSL di Bologna

Lanciata nel gennaio 2013 con l'obiettivo di registrare tutti i trial progressi e attuali riportandone integralmente metodi e risultati, AllTrials è promossa da organizzazioni internazionali (Bad Science, BMJ, Centre for Evidence-based Medicine, Cochrane Collaboration, James Lind Initiative, Public Library of Science, Sense About Science) e condotta negli Stati Uniti dalla Dartmouth's Geisel School of Medicine e dal Dartmouth Institute for Health Policy & Clinical Practice (www.alltrials.net).

In Italia, la Fondazione GIMBE sostiene attivamente l'iniziativa AllTrials ed esorta istituzioni, agenzie regolatorie, enti di ricerca, comitati etici e ricercatori a intraprendere tutte le azioni necessarie per raggiungere questo irrinunciabile obiettivo etico e scientifico (www.gimbe.org/alltrials).

Considerato che i contenuti di questo contributo, nell'ambito di un confronto continuo tra numerose organizzazioni internazionali, saranno sottoposti ad ulteriori elaborazioni nei prossimi mesi, invitiamo a inviare commenti e suggerimenti a: alltrials@gimbe.org.

I trial clinici sono studi finalizzati a valutare gli effetti favorevoli e avversi degli interventi sanitari. La Dichiarazione di Helsinki, che riporta i principi della World Medical Association per la ricerca sugli esseri umani, afferma che tutti i ricercatori impegnati nella conduzione di un trial clinico dovrebbero registrarli e riportarne i risultati. Purtroppo, a fronte di milioni di volontari che hanno partecipato a trial finalizzati ad aumentare le conoscenze sugli effetti dei trattamenti per diverse malattie, un principio etico di simile portata continua ad essere largamente ignorato. Di conseguenza, informazioni rilevanti su metodi e risultati dei trial rischiano di rimanere nascoste per sempre a medici e ricercatori, influenzando le decisioni terapeutiche, impedendo di erogare un'assistenza sanitaria realmente *evidence-based* e contribuendo all'inutile duplicazione della ricerca con ingente spreco di risorse. Per tali ragioni nel gennaio 2013 è stata lanciata l'iniziativa AllTrials, sottoscritta da migliaia di pazienti, medici e ricercatori di tutto il mondo e sostenuta da centinaia di organizzazioni, rappresentative di milioni di persone.

Questo contributo riporta ulteriori proposte per raggiungere l'obiettivo di registrare tutti i trial e riportarne tutti i risultati, grazie al coinvolgimento internazionale di enti regolatori, registri di trial, finanziatori, Università e Istituzioni di ricerca, associazioni professionali e società scientifiche, riviste biomediche, pazienti e ricercatori.



Secondo AllTrials, il reporting di un trial clinico comprende quattro set di informazioni.

1. Dati relativi alla registrazione del trial
2. Sintesi dei risultati del trial
3. Dati completi su metodi e risultati del trial
4. Dati dei singoli pazienti

1. Dati relativi alla registrazione del trial

Prima di iniziare il reclutamento dei partecipanti tutti i trial clinici pianificati dovrebbero essere registrati, insieme a una sintesi del protocollo di studio. I trial progressi non registrati (inclusi quelli condotti prima dell'istituzione dei registri) dovrebbero essere registrati in maniera retrospettiva, in particolare se hanno valutato gli effetti di farmaci o interventi sanitari ancora in uso.

Verifiche sullo status di registrazione dei trial pubblicati dimostrano che circa il 40% delle sperimentazioni condotte su interventi sanitari attualmente in uso non è mai stato registrato¹⁻⁹. Ovviamente, questa stima non può tenere conto dei trial non registrati e mai pubblicati. Negli ultimi anni la situazione sta migliorando, perchè finanziatori e organizzazioni di ricerca insistono sempre più sulla necessità di registrare i trial, già obbligo di legge per

Citazione. Cartabellotta A, Iacono C. AllTrials: nuove proposte per una ricerca trasparente. Evidence 2013;5(9): e1000058.

Pubblicato 27 settembre 2013

Copyright. © 2013 Cartabellotta. 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.

Conflitti d'interesse. Antonino Cartabellotta è il Presidente della Fondazione GIMBE, organizzazione no-profit che svolge attività di formazione e ricerca su alcune tematiche trattate nell'articolo. Corrado Iacono, nessun conflitto da dichiarare.

Provenienza. Tradotto e adattato con permesso da www.alltrials.net

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

le sperimentazioni di alcuni farmaci in Europa, negli Stati Uniti e in altri cinque paesi¹⁰.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito il *Trial Registration Data Set*, una lista di 20 item da includere nella registrazione di un trial relativamente a: rationale e background dello studio; informazioni sui partecipanti e consenso informato; intervento in studio, outcome primario e principali outcome secondari; metodo di raccolta dei dati e analisi statistiche pianificate. Ulteriori informazioni sono disponibili nelle linee guida SPIRIT pubblicate nel 2013¹¹.

Per le motivazioni riportate nel 2005 dall'*Ottawa Statement*¹² il gold standard della registrazione è quella prospettica. In ogni caso, tutti i trial non registrati prospetticamente (inclusi quelli condotti prima dell'istituzione dei registri) dovrebbero oggi essere registrati retrospettivamente, in particolare se hanno valutato efficacia e sicurezza di trattamenti ancora in uso. Considerato che, rispetto al dataset dell'OMS, numerose registrazioni risultano incomplete, i registri dovrebbero segnalare i dati da completare.

Oggi non esistono più giustificazioni per non registrare trial clinici pianificati o conclusi. Clinicaltrials.gov, il più grande registro internazionale, accetta registrazioni da tutto il mondo e permette anche la registrazione retrospettiva. Inoltre, esistono numerosi registri nazionali e regionali gestiti da enti finanziatori, istituzioni e aziende; di questi, una ventina sono inclusi nel network dei registri dell'OMS¹³. Ovviamente, la proliferazione di registri con differenti requisiti limita l'utilità e la trasparenza delle informazioni. Infatti, un trial può essere inserito in diversi registri, ma i singoli campi non sono sempre connessi tra loro. Questo rende impossibile a ricercatori e pazienti identificare tutti i trial che valutano gli effetti di un determinato intervento sanitario, anche se sono stati comunque registrati.

Il sistema di registrazione dovrebbe essere semplificato e standardizzato a livello internazionale con modalità che sono ancora oggetto di dibattito. Trasferire informazioni da un registro centrale verso database multipli è più semplice della modalità attuale che prevede il flusso inverso delle informazioni: da fonti multiple verso un registro centrale. Inoltre, la disponibilità di un numero limitato di centri permette sia di standardizzare la modalità con cui sono strutturati i dati, sia di connettere e ricercare le singole voci. Un'altra strategia in caso di registrazioni multiple è di richiedere, al momento della registrazione, gli identificativi unici (ID) assegnati dagli altri registri allo stesso trial. Entrambe le strategie aiuterebbero a garantire connessione e tracciabilità delle sperimentazioni cliniche dal momento della registrazione alla pubblicazione dei risultati.

1.1. Applicazione e monitoraggio

La mancata registrazione di un trial dovrebbe implicare conseguenze per sponsor e ricercatori: dal semplice diniego dell'autorizzazione del comitato etico a condurre la sperimentazione, all'impossibilità di accedere a finanziamenti istituzionali, sino al divieto di commercializzare il prodotto.

Strategie normative. In alcuni paesi la registrazione è divenuta, o sta per divenire, obbligo di legge per i trial che valutano l'efficacia di nuovi farmaci da immettere in commercio. La proposta di Regolamento Europeo sulle Sperimentazioni Cliniche prevede la registrazione come requisito per l'approvazione di tutti i trial sui farmaci. Il *TEST Act* degli Stati Uniti, presentato nel 2013, stabilisce che i trial condotti per richiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio siano registrati prima del loro avvio. L'*Amendment Act 2007* della FDA prevede che tutti i trial condotti negli Stati Uniti (o con almeno un centro in USA nel caso di trial multicentrici) vengano registrati entro 21 giorni dall'arruolamento del primo paziente. Ogni paese può definire procedure di approvazione normativa ed etica per le sperimentazioni cliniche, al fine di garantire la compliance alla registrazione.

Finanziatori. Le procedure per richiedere rimborsi e finanziamenti dovrebbero includere una dichiarazione esplicita che gli studi saranno registrati e i risultati resi disponibili: alcuni enti finanziatori stanno già andando in questa direzione. Dovrebbero anche essere richiesti: gli ID di registrazione del trial, il massimo impegno dell'organizzazione nel monitorare la conformità della registrazione, una dichiarazione dei ricercatori che confermano di avere registrato tutti i trial progressi in cui sono stati coinvolti.

Riviste e società scientifiche. Nel 2005 l'*International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* si è impegnato a pubblicare esclusivamente i report dei trial registrati prima del loro inizio. Richiedere il codice identificativo del trial come requisito alla pubblicazione permetterebbe di monitorare la compliance in maniera più efficace. Tuttavia, al fine di colmare il gap storico nella registrazione e reporting dei trial, le riviste dovrebbero decidere come gestire i trial mai registrati, inclusi quelli condotti prima dell'istituzione dei registri. In futuro, le riviste potrebbero richiedere anche una dichiarazione dei dettagli della registrazione di tutti i trial collegati tra di loro e raccomandare di fare chiarezza sul report di un trial quando studi precedentemente non divulgati vengono alla luce dopo la pubblicazione. Dal canto loro, ordini professionali e società scientifiche dovrebbero inserire esplicitamente nei loro codici deontologici l'obbligo per i loro associati di registrare i trial clinici, oltre a impegnarsi affinché questo obiettivo diventi uno standard internazionale.

2. Sintesi dei risultati del trial

Entro un anno dalla conclusione del trial, una sintesi dei risultati dovrebbe essere resa pubblicamente disponibile dove il trial è stato registrato. La sintesi dei risultati di tutti i trial condotti su farmaci attualmente in uso dovrebbe essere oggi pubblicamente disponibile in un registro. Tale sintesi dovrebbe comprendere informazioni sull'outcome primario, su ogni outcome secondario e sulle analisi statistiche. Tutti i registri dovrebbero prevedere la registrazione standardizzata di queste informazioni.

Milioni di pazienti hanno partecipato volontariamente alle sperimentazioni cliniche con la certezza di contribuire a migliorare le conoscenze scientifiche sulla loro malattia e sulle relative innovazioni terapeutiche. Pertanto, con la pubblicazione dei risultati i ricercatori soddisfano l'obbligo etico nei confronti dei pazienti arruolati, come definito dalla Dichiarazione di Helsinki. In realtà, entro un anno dalla conclusione, un report dei risultati è disponibile solo per il 20% dei trial registrati su clinicaltrials.gov¹⁴. Inoltre, Song et coll. hanno dimostrato che i trial con risultati positivi hanno il doppio delle probabilità di essere pubblicati rispetto a quelli con risultati negativi¹⁵. La pubblicazione di tutti i risultati dei trial, riducendo il *reporting bias*, contribuirà a produrre revisioni sistematiche più affidabili sull'efficacia e sicurezza degli interventi sanitari.

Entro un anno dalla fine della sperimentazione^a, una sintesi dei risultati dovrebbe essere resa disponibile dove il trial è stato registrato. Attualmente il dibattito sullo sviluppo dei registri è concentrato sulle modalità per fornire una dettagliata cronologia degli aggiornamenti relativi ai singoli campi, indicando dove mancano le informazioni sui risultati. Oltre a garantire una maggiore adesione, questo dovrebbe sensibilizzare i ricercatori su quanto ci si aspetta da loro. Inoltre, occorre colmare il gap relativo ai trial pregressi che hanno valutato gli effetti di trattamenti ancora in uso per i quali non esiste alcun report dei risultati. I registri dovrebbero prevedere uno spazio apposito per inserire le richieste dei risultati da parte di terzi, incluso un elenco delle richieste informazioni inviate agli sponsor con le relative risposte.

La sintesi dei risultati di un trial su un registro dovrebbe contenere almeno gli item previsti dalla pagina dei risultati di clinicaltrials.gov: informazioni sintetiche sui partecipanti, protocollo originale ed eventuali correzioni, sintesi dei risultati per l'end-point primario e per quelli secondari predefiniti, dettagli su eventuali eventi avversi e analisi statistiche (box 1). Se così non fosse, la sintesi dovrebbe essere completata da informazioni supplementari nel registro dove il trial è stato inserito.

I risultati dei trial vengono riportati in vari formati (articoli su riviste peer reviewed, report di studi clinici

Box 1. Contenuto della sintesi dei risultati di un trial

1. Informazioni sul trial

- a) Identificazione dello studio
- b) Codici identificativi
- c) Dettagli sullo sponsor
- d) Dettagli sulla normativa in ambito pediatrico
- e) Fase di analisi dei risultati
- f) Informazioni generali sul trial
- g) Popolazione del trial con il numero aggiornato dei partecipanti inclusi

2. Disposizioni per i partecipanti

- a) Arruolamento
- b) Fase di pre-assegnazione
- c) Fasi di post-assegnazione

3. Caratteristiche di base

- a) Età^a
- b) Genere^a
- c) Caratteristiche studio-specifiche^b

4. Outcomes

- a) Definizioni degli outcomes
- b) Outcomes e analisi statistiche^c

5. Eventi avversi

- a) Informazioni sugli eventi avversi
- b) Gruppo per la segnalazione degli eventi avversi
- c) Eventi avversi gravi
- d) Eventi avversi non gravi

6. Ulteriori informazioni

- a) Modifiche generali sostanziali
- b) Interruzioni generali e riprese
- c) Limitazioni e precisazioni

7. Protocollo e successive modifiche

^aObbligatorio

^bFacoltativo

^cRiportare informazioni per tutti gli outcomes definiti dal protocollo

quando viene richiesta l'autorizzazione all'immissione di farmaci sul mercato, report per gli enti finanziatori, etc.) che possono contenere del tutto o solo in parte le informazioni richieste. Anche se è possibile inserire link e documenti all'interno dei registri, questi attualmente prevedono diversi formati per il reporting dei risultati (es. clinicaltrials.gov non permette l'upload in formato pdf). Di conseguenza, tutti i principali registri dovrebbero richiedere i risultati in un formato tale da consentire sia la ricerca degli item inseriti, sia la condivisione delle informazioni tra registri diversi. Alcuni registri prevedono una logica nell'inserimento dei dati che, se estesa a tutti i registri esistenti, li renderebbe più utili e fruibili.

L'ICMJE ha stabilito che l'inserimento dei risultati di un trial in un registro non rappresenta un ostacolo alla pubblicazione su una rivista. I report di trial pubblicati su riviste dovrebbero essere sempre collegati all'ID del trial.

^a Termine entro il quale i dati sono stati o dovranno essere raccolti

2.1. Applicazione e monitoraggio

Normativa. L'*Amendment Act 2007* della FDA prevede che i risultati di tutti i trial condotti negli Stati Uniti (o con almeno un centro in USA nel caso di trial multicentrici) vengano pubblicati su clinicaltrials.gov entro un anno dalla conclusione della sperimentazione. Tuttavia, la FDA, pur avendone l'autorità, raramente sanziona gli sponsor che non applicano questa norma. Spesso la disputa legale si concentra sul fatto che un trial sia o meno soggetto all'obbligo di pubblicare i risultati, oppure sulla concessione di eventuali proroghe: di conseguenza non è mai chiaro se i termini di legge sono stati realmente superati. La proposta di Regolamento Europeo sulle Sperimentazioni Cliniche prevede che la sintesi dei risultati di ogni trial registrato venga pubblicata entro un anno dalla sua conclusione e la Commissione Europea sta attualmente discutendo le modalità per un'adeguata applicazione della norma. Gli enti che devono approvare i trial nei vari paesi dovrebbero ampliare le azioni di monitoraggio sul reporting, per garantire una regolare verifica pubblica della compliance per ciascun trial.

Finanziatori. L'approvazione dei trial, le procedure di autorizzazione all'immissione sul mercato e di rimborso per i farmaci e le richieste di finanziamento potrebbero prevedere un impegno esplicito a rendere disponibili su un registro i risultati del trial entro un anno dalla conclusione. Alcuni finanziatori hanno già intrapreso questa strada, rimandando l'erogazione (parziale o totale) dei fondi al momento in cui i risultati vengono resi pubblici. Ai ricercatori potrebbe anche essere richiesto di dichiarare la pubblicazione dei risultati di tutti i trial in cui sono stati precedentemente coinvolti.

Riviste e società scientifiche. Le riviste dovrebbero dichiarare esplicitamente che l'inserimento di una sintesi dei risultati di un trial su un registro non rappresenta un ostacolo alla successiva pubblicazione. Alcune riviste hanno recentemente sostenuto lo statement sul "ripristino dei trial invisibili e abbandonati - *Restoring Invisible and Abandoned Trials* (RIAT) - che concede ai ricercatori un'amnistia di un anno per pubblicare i risultati degli studi non pubblicati¹⁶. Le società scientifiche potrebbero integrare nei loro codici deontologici l'obbligo di pubblicare le sintesi dei risultati degli studi condotti.

3. Dati completi su metodi e risultati del trial

Gli sponsor o altri soggetti che realizzano un report completo del trial per ottenere l'autorizzazione al commercio di un farmaco, o per qualunque altro scopo, dovrebbero renderlo pubblicamente disponibile. I report narrativi di eventi avversi e i dati dei singoli pazienti in un report completo possono essere redatti e resi disponibili su richiesta dei ricercatori, come già avviene per gli incident reports, con la ragionevole certezza che la richiesta non verrà respinta.

I report completi – *Clinical Study Reports (CSR)* – o il loro equivalente in ambito non commerciale contengono una notevole quantità di informazioni dettagliate su metodi, analisi, risultati e conclusioni dei trial clinici¹⁷. Queste informazioni sono necessarie per valutare le decisioni sui farmaci e le sintesi dei risultati pubblicati. I CSR vengono prodotti per scopi normativi o brevettuali e hanno una struttura standard definita dalle linee guida della *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH GCP)*¹⁸. I ricercatori che non prevedono la produzione di un CSR possono realizzare un documento equivalente conforme ai 25 item del CONSORT Statement sul reporting dei trial¹⁹. I report completi, una volta prodotti, dovrebbero essere sempre resi pubblici.

Talvolta, i report completi contengono descrizioni narrative di eventi avversi sperimentati dai partecipanti arruolati, fondamentali per valutare il rapporto rischi/benefici di un trattamento. Queste sezioni, considerato che possono contenere informazioni che permettono di identificare i pazienti, devono essere sempre anonimizzate. Inoltre, dovrebbero essere rese disponibili su richiesta dei ricercatori che forniscono un protocollo del loro studio, con la ragionevole certezza che la richiesta non venga rifiutata dal ricercatore o dall'azienda che ha autorizzato il report. Con queste modalità, ad esempio, nel Regno Unito vengono diffuse le descrizioni complete delle segnalazioni spontanee dei possibili eventi avversi da farmaci, che medici e pazienti riportano agli enti regolatori attraverso lo schema *Yellow Card*²⁰.

Le singole righe dei CSR contengono, in una sezione predefinita, anche i dati dei singoli partecipanti. AllTrials non richiede di renderli pubblici, senza entrare nel dibattito sulle modalità per condividere queste informazioni, qualora rilevanti per la ricerca. Il Difensore Civico Europeo ha stabilito che rimuovere i dati dei singoli pazienti dai report completi prima della condivisione pubblica non costituisce un onere eccessivo. Alcune aziende farmaceutiche (GlaxoSmithKline) si sono impegnate a rendere pubblici tutti i loro report, anonimizzando queste informazioni, mentre altre (Roche) hanno dichiarato la loro disponibilità a fornire queste informazioni solo su richiesta.

3.1. Applicazione e monitoraggio

Normativa. La proposta di Regolamento Europeo sulle Sperimentazioni Cliniche precisa che, una volta autorizzata l'immissione in commercio del farmaco, nessuna informazione nel report di uno studio clinico deve essere considerata confidenziale dal punto di vista commerciale. La policy dell'Agenzia Europea del Farmaco prevede la diffusione su richiesta di qualunque report completo in suo possesso. Un simile approccio è auspicabile anche da parte di altre agenzie regolatorie.

4. Dati dei singoli pazienti

L'iniziativa AllTrials non chiede di rendere pubblicamente disponibili i dati dei pazienti individuali.

Attualmente in molti paesi diverse iniziative stanno analizzando come migliorare la condivisione di queste informazioni che offrirebbero rilevanti opportunità a beneficio della ricerca futura: migliorare l'accuratezza della stima dell'efficacia dei trattamenti, grazie a meta-analisi condotte sui dati dei singoli pazienti; identificare sottogruppi di pazienti che rispondono in misura maggiore o minore a un determinato trattamento. Associazioni di pazienti, finanziatori della ricerca clinica e ricercatori hanno sollevato preoccupazioni sull'impossibilità di riutilizzare la ricerca pregressa. Sono desiderosi di sviluppare protocolli di consenso per ottimizzare la possibilità di riutilizzare i risultati e chiedono ai legislatori di valutare se le nuove norme di protezione dei dati impongono oneri non necessari e restrizioni al riutilizzo della ricerca pregressa.

BIBLIOGRAFIA

1. Huser V, Cimino JJ. Linking ClinicalTrials.gov and PubMed to Track Results of Interventional Human Clinical Trials. *PLoS One* 2013;8(7):e68409
2. Freshwater MF, Garcia-Zalisnak DE, González-Ortiz NE. Failure of plastic surgical clinical trials to document compliance with international ethical guidelines: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66:3-8.
3. Killeen S, Souralious P, Hunter IA, Hartley JE, Grady HL. Registration rates, adequacy of registration, and a comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials published in surgery journals. *Ann Surg*. 2013 May 31. [Epub ahead of print]
4. van de Wetering FT, Scholten RJ, Haring T, Clarke M, Hoof L. Trial registration numbers are underreported in biomedical publications. *PLoS One* 2012;7(11):e49599
5. Jones CW, Platts-Mills TF. Quality of registration for clinical trials published in emergency medicine journals. *Ann Emerg Med* 2012;60(4):458-64.e1
6. Scherer RW, Sieving PC, Ervin AM, Dickersin K. Can we depend on investigators to identify and register randomized controlled trials? *PLoS One* 2012;7(9):e44183.
7. McGee RG, Su M, Kelly PJ, Higgins GY, Craig JC, Webster AC. Trial registration and declaration of registration by authors of randomized controlled trials. *Transplantation* 2011;92:1094-100.
8. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 2009;302:977-84.
9. Rasmussen N, Lee K, Bero L. Association of trial registration with the results and conclusions of published trials of new oncology drugs. *Trials* 2009;10:116.
10. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Disponibile a: www.who.int/ictrp/trial_reg/en/index2.html. Ultimo accesso: 27 settembre 2013
11. Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013;346:e7586.
12. Krleza-Jerić K, Chan AW, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Glud C. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). *BMJ* 2005;330:956-8.
13. World Health Organization. The WHO Registry Network. Disponibile a: www.who.int/ictrp/network/en. Ultimo accesso: 27 settembre 2013.
14. Prayle AP, Hurley MN, Smyth AR. Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study. *BMJ* 2012;344:d7373.
15. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010;14(8):iii, ix-xi, 1-193.
16. Doshi P, Dickersin K, Healy D, Vedula SS, Jefferson T. Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings. *BMJ* 2013;346:f2865.
17. Doshi P, Jefferson T. Clinical study reports of randomised controlled trials: an exploratory review of previously confidential industry reports. *BMJ Open* 2013;3(2). pii: e002496.
18. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Structure and Content of Clinical Study Reports E3. Current Step 4 version, 30 November 1995. Disponibile a: www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf. Ultimo accesso: 27 settembre 2013.
19. CONSORT Statement. Disponibile a: www.consort-statement.org/consort-statement/overview0. Ultimo accesso: 27 settembre 2013.
20. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Yellow Card Scheme. Disponibile a: <https://yellowcard.mhra.gov.uk>. Ultimo accesso: 27 settembre 2013.