

Razionale dello statement dell'OMS sul reporting tempestivo e la pubblicazione dei risultati dei trial clinici

Vasee S. Moorthy^{1*}, Ghassan Karam¹, Kirsten S. Vannice¹, Marie-Paule Kiény¹

¹World Health Organization, Geneva, Switzerland

Il 14 aprile 2015 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato un nuovo statement sulla necessità di rendere pubblici i risultati dei trial clinici¹. Lo statement non solo ribadisce che la pubblicazione dei risultati dei trial clinici costituisce un imperativo etico, ma definisce anche le tempistiche, richiama la necessità di rendere pubblici i risultati di trial pregressi mai pubblicati e definisce gli step per facilitare la connessione tra il record del registro e la pubblicazione dei risultati del trial. Lo statement aggiorna e espande la posizione dell'OMS del 2005 secondo cui "la registrazione di tutti i trial clinici è una responsabilità scientifica, etica e morale"².

Lo statement OMS del 2005, richiamando la necessità di registrare tutti i trial clinici, ne ha incrementato la loro registrazione prima del loro avvio, permettendo così di tracciarne la conclusione e le tempistiche di reporting. Oggi consistenti evidenze mostrano il mancato rispetto dei requisiti sulla pubblicazione dei risultati dei trial nelle varie fasi (I-IV), anche nel caso di mega-trial³⁻⁷ e indipendentemente dal fatto che siano sponsorizzati o indipendenti. In uno studio che ha analizzato lo status di pubblicazione dei trial clinici di grandi dimensioni (oltre 500 partecipanti) registrati su ClinicalTrials.gov e completati entro il 2009, il 23% non era pubblicato dopo una mediana di 60 mesi dalla conclusione; i trial non pubblicati includevano circa 300.000 partecipanti³. Dei trial controllati randomizzati – *randomised clinical trials* (RCTs) – sui vaccini per 5 patologie registrati in diversi database tra il 2006 e il 2012, solo il 29% è stato pubblicato su riviste peer review entro 24 mesi dalla loro conclusione e a 48 mesi il 18% dei trial (24.000 partecipanti) non era ancora pubblicato⁴. In un altro studio, per circa il 30% di 400 trial selezionati in maniera random non esistevano pubblicazioni per esteso relative agli outcome primari, né i risultati erano disponibili su registri a 4 anni dalla conclusione⁵.

La Dichiarazione di Helsinki e altri statement hanno sottolineato le ragioni per cui i trial clinici dovrebbero essere pubblicati tempestivamente⁸⁻¹⁰. Sostanzialmente la mancata pubblicazione dei risultati di un trial clinico genera verosimilmente un bias di disseminazione, con le relative conseguenze negative:

- influenza negativamente la conoscenza dello stato dell'arte;
- determina inefficienze nell'allocazione di risorse sia per la ricerca che per lo sviluppo e il finanziamento di interventi sanitari;

- genera costi indiretti per soggetti pubblici e privati, tra cui gli stessi pazienti, a causa di trattamenti sub-ottimali o dannosi;
- distorce potenzialmente il processo decisionale regolatorio e di salute pubblica.

Inoltre, la mancata pubblicazione e disseminazione di studi condotti sugli esseri umani non è etica; in particolare, quando vengono tenuti nascosti i risultati, futuri volontari possono essere esposti a rischi evitabili.

La presa di coscienza sull'importanza di pubblicare i risultati dei trial clinici ha portato all'introduzione di requisiti sul reporting in un numero crescente di ambiti regolatori e normativi: l'obbligo vige nell'ultima versione della Dichiarazione di Helsinki⁸, nelle leggi degli Stati Uniti¹¹ e dell'Unione Europea¹². L'*International Committee of Medical Journal Editors* incoraggia a inserire i risultati nei registri di trial clinici¹³. Recentemente per gli sponsor dei trial clinici registrati nell'*EU Clinical Trials Register* è obbligatorio inserire una sintesi dei risultati nel database del registro¹². Negli USA, il *Department of Health and Human Services* ha proposto di estendere per legge lo scopo del report dei trial clinici e chiarito i requisiti del reporting su ClinicalTrials.gov. Inoltre, il *National Institutes of Health* (NIH) sta proponendo di rendere obbligatoria la registrazione e la pubblicazione dei risultati di tutti i trial clinici finanziati¹⁴. Organizzazioni come la Cochrane Collaboration e iniziative quali AllTrials e OPEN Consortium (*To Overcome failure to Publish nEgative fInDings*) chiedono a gran voce una maggiore trasparenza nel re-

Citazione. Moorthy VS, Karam G, Vannice KS et al. Razionale dello statement dell'OMS sul reporting tempestivo e la pubblicazione dei risultati dei trial clinici. *Evidence* 2016;8(2): e1000135.

Pubblicato 29 febbraio 2016

Copyright. 2016 Moorthy VS et al. 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 di interesse. Nessuno dichiarato.

Provenienza. Tradotto da: Moorthy VS, Karam G, Vannice KS, Kiény MP. Rationale for WHO's New Position Calling for Prompt Reporting and Public Disclosure of Interventional Clinical Trial Results. *PLoS Med* 2015;12(4): e1001819.

* E-mail: moorthyv@who.int

porting dei risultati. Nel 2014, una delle maggiori aziende farmaceutiche del mondo ha adottato policies sulla pubblicazione della ricerca clinica che prevedono la pubblicazione dei risultati di tutti i trial clinici (fase I-IV) su un sito web a libero accesso e la submission a una rivista peer review entro un breve lasso di tempo, andando ben oltre a quanto previsto da leggi e normative¹⁵. Tuttavia, nonostante i recenti progressi fatti in molte giurisdizioni, rimangono ancora numerosi gap.

Nel suo statement, l'OMS ha sottolineato la necessità di pubblicare secondo due modalità. La prima riguarda i risultati principali dei trial clinici che devono essere sottomessi per la pubblicazione su una rivista peer review entro 12 mesi dalla conclusione (definita come la fine della raccolta dei dati per l'outcome primario), e comunque pubblicati entro 24 mesi dalla conclusione. Pertanto l'indicatore principale è la pubblicazione su una rivista entro 24 mesi dal completamento dello studio. Inoltre, gli outcome principali, così come definiti nello statement OMS, dovrebbero essere resi pubblicamente disponibili nella sezione del registro primario di trial. Se questo non consente la loro pubblicazione, i risultati dovrebbero essere resi disponibili su altro sito web facilmente accessibile.

Lo statement dell'OMS richiama inoltre la necessità di pubblicare i risultati di trial progressi, il cui ruolo è ancora rilevante per le conoscenze attuali. Altri elementi dello statement dell'OMS sono la riaffermazione della necessità di registrare i trial clinici prima che il primo paziente riceva l'intervento assegnato, e l'inserimento dell'ID del trial (es. l'identificativo del registro di trial) nella pubblicazione per facilitare la connessione dei manoscritti con i record del registro di trial. Questo permetterà la tempestiva identificazione di trial condotti e non pubblicati. Le agenzie di finanziamento, in particolare quelle che erogano finanziamenti con i soldi dei contribuenti, dovrebbero impegnarsi con regolarità nel tracciare questo per monitorare il buon utilizzo dei fondi di ricerca.

Nel 2005 l'OMS ha realizzato la *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) per offrire a tutti i decisori una visione completa e accessibile dei trial clinici del mondo². La piattaforma ICTRP importa regolarmente i record dei trial clinici da numerosi registri: ClinicalTrials.gov, ISRCTN, EU Clinical Trials Register, Australia New Zealand Clinical Trial Registry, Pan African Clinical Trial Registry, e registri di trial da Cina, India, Brasile, Corea, Cuba, Germania, Iran, Giappone, Sri Lanka, Paesi Bassi e Thailandia.

Attualmente un ostacolo al reporting dei risultati consiste nel fatto che, ad eccezione di ClinicalTrials.gov e dell'EU *Clinical Trials Register*, la maggior parte dei registri non prevede la possibilità per gli sponsor di inserire i risultati al fine di garantirne l'accesso pubblico.

Per far sì che tutte le sperimentazioni cliniche vengano pubblicate occorre mettere in atto interventi in

linea con lo statement dell'OMS. I dati indicano che il reporting dei risultati è ad oggi insufficiente e che sono necessari incentivi e normative per aumentare la compliance. L'OMS invita comitati etici, autorità regolatorie, associazioni professionali, sponsor, ricercatori e agenzie di finanziamento di agire per i loro ambiti di competenza al fine di garantire la pubblicazione di tutti i risultati di tutte le sperimentazioni cliniche.

Contributo degli autori

Stesura della prima bozza del manoscritto: VSM, KSV.

Contributo alla stesura del manoscritto: GK, MPK.

Accordo sui risultati e le conclusioni del manoscritto: VSM, GK, KSV, MPK.

Soddisfano i criteri del ICMJE per l'authorship: VSM, GK, KSV, MPK.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results. Disponibile a: www.who.int/ictrp/results/reporting/en. Ultimo accesso 29 febbraio 2016.
2. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Disponibile a: www.who.int/ictrp. Ultimo accesso 29 febbraio 2016.
3. Jones CW, Handler L, Crowell KE, Keil LG, Weaver MA, Platts-Mills TF. Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis. *BMJ* 2013; 347:f6104.
4. Manzoli L, Flacco ME, D'Addario M, Capasso L, De Vito C, Marzuillo C, et al. Non-publication and delayed publication of randomized trials on vaccines: survey. *BMJ* 2014; 348:g3058.
5. Saito H, Gill CJ. How frequently do the results from completed US clinical trials enter the public domain? A statistical analysis of the ClinicalTrials.gov database. *PLoS ONE* 2014; 9(7): e101826.
6. Schmucker C, Schell LK, Portalupi S, Oeller P, Cabrera L, Basler D, et al. Extent of non-publication in cohorts of studies approved by research ethics committees or included in trial registries. *PLoS ONE* 2014;9(12):e114023.
7. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252–60.
8. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013;310:2191–2194.
9. Hudson KL, Collins FS. Sharing and reporting the results of clinical trials. *JAMA* 2015;313:355–6.
10. Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA* 1990;263:1405–8.
11. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. Pub. L. No. 110–85, 121 Stat. 823. September 27, 2007.
12. 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. Disponibile a: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/06/news_detail_002127.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1. Ultimo accesso 29 febbraio 2016

13. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals—updated December 2014. Disponibile a: www.icmje.org/recommendations. Ultimo accesso 29 febbraio 2016

14. US National Institutes of Health. HHS and NIH take steps to enhance transparency of clinical trial results. Disponibile a: www.nih.gov/news/health/nov2014/od-19.htm. Ultimo accesso 29 febbraio 2016

15. GlaxoSmithKline. GSK Public policy positions: Public Disclosure of Clinical Research. Disponibile a: www.gsk.com/media/280827/disclosure-of-clinical-trial-information-policy.pdf. Ultimo accesso 29 febbraio 2016