

SPIRIT Statement 2013: checklist per il protocollo dei trial clinici

An-Wen Chan¹, Jennifer M. Tetzlaff², Douglas G. Altman³, Andreas Laupacis⁴, Peter C. Gøtzsche⁵, Karmela Krleža-Jerić⁶, Asbjørn Hróbjartsson⁵, Howard Mann⁷, Kay Dickersin⁸, Jesse A. Berlin⁹, Caroline J. Doré¹⁰, Wendy R. Parulekar¹¹, William S.M. Summerskill¹², Trish Groves¹³, Kenneth F. Schulz¹⁴, Harold C. Sox¹⁵, Frank W. Rockhold¹⁶, Drummond Rennie¹⁷, David Moher¹⁸

¹Women's College Research Institute, Women's College Hospital, University of Toronto, Canada, ²Ottawa Methods Centre, Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital Research Institute, Canada, ³Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, United Kingdom, ⁴Keenan Research Centre at the Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Canada, ⁵Nordic Cochrane Centre, Denmark, ⁶Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Canada, ⁷Division of Medical Ethics and Humanities, University of Utah School of Medicine, USA, ⁸Center for Clinical Trials, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, USA, ⁹Janssen Research & Development, Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, USA, ¹⁰UK Medical Research Council Clinical Trials Unit, United Kingdom, ¹¹NCIC Clinical Trials Group, Cancer Research Institute, Queen's University, Canada, ¹²The Lancet, United Kingdom, ¹³BMJ, United Kingdom, ¹⁴Quantitative Sciences, USA, ¹⁵The Dartmouth Institute for Health Policy and Clinical Practice, The Geisel School of Medicine at Dartmouth, USA, ¹⁶GlaxoSmithKline, USA, ¹⁷The Philip R. Lee Institute for Health Policy Studies, University of California, USA, ¹⁸Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital Research Institute, Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Canada.

ABSTRACT

Il protocollo di un trial clinico costituisce il documento di riferimento per la pianificazione, conduzione, reporting e valutazione critica dello studio. A dispetto di tale rilevanza, i protocolli dei trial e le linee guida per la loro redazione presentano una notevole variabilità di contenuti e di qualità. Questo articolo descrive il processo di sviluppo e gli obiettivi di SPIRIT 2013 (*Standard Protocol Item: Recommendations for Interventional Trials*), linea guida che definisce il contenuto minimo del protocollo di un trial clinico. I 33 item della checklist SPIRIT si applicano ai protocolli di tutti i trial clinici e si focalizzano sui contenuti piuttosto che sul formato. La checklist contiene

raccomandazioni per una descrizione completa dello studio pianificato, ma non fornisce indicazioni su come disegnare o condurre un trial. Guidando il reporting dei contenuti fondamentali, le raccomandazioni di SPIRIT hanno l'obiettivo di facilitare la stesura di protocolli di elevata qualità. L'aderenza a SPIRIT dovrebbe migliorare anche la trasparenza e la completezza dei protocolli dei trial a beneficio di ricercatori, partecipanti allo studio, pazienti, sponsor, finanziatori istituzionali, comitati etici, peer reviewer, riviste, registri di trial, policy-makers, enti regolatori e di tutti gli altri stakeholders rilevanti.

Citazione. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG et al. SPIRIT Statement 2013: checklist per il protocollo dei trial clinici. Evidence 2016;8(8): e1000148.

Publicato 30 agosto 2016

Copyright. 2016 Chan AW 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.

Conflitti di interesse. Karmela Krleža-Jerić era precedentemente dipendente del Canadian Institutes of Health Research (Knowledge Translation Branch), e Wendy R Parulekar è affiliato al NCIC Clinical Trials Group. Per il resto i finanziatori non hanno in alcun modo influenzato il disegno e la conduzione dello studio, la raccolta, gestione, analisi e interpretazione dei dati e la stesura, revisione o approvazione del manoscritto. Jesse A. Berlin è dipendente di Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, Frank W. Rockhold di GlaxoSmithKline, Harold Sox è editor emerito degli *Annals of Internal Medicine*. L'elenco completo delle disclosure è disponibile a: www.acponline.org/authors/icmje/ConflictOfInterestForms.do?msNumM12-1905.

Fonti di finanziamento. I meeting SPIRIT sono stati finanziati dal Canadian Institutes of Health Research (grant DET-106068), dal National Cancer Institute of Canada (ora Canadian Cancer Society Research Institute) e dalla Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Il Canadian Institutes of Health Research ha inoltre finanziato le attività di disseminazione (grant MET-117434).

Provenienza. Tradotto con permesso da: Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200-7. Permission reference: GIMPERM08032016. L'American College of Physicians, che ha autorizzato la traduzione dell'articolo a fini non commerciali, non si assume alcuna responsabilità per l'accuratezza della traduzione.

* E-mail: anwen.chan@utoronto.ca

Il protocollo di un trial clinico riveste un ruolo chiave nella pianificazione, conduzione, interpretazione e revisione esterna dello studio, grazie a una descrizione dettagliata di tutte le procedure pianificate, dall'approvazione etica sino alla disseminazione dei risultati. Un protocollo adeguatamente redatto facilita un'adeguata valutazione degli aspetti scientifici, etici e di sicurezza prima dell'avvio del trial, della sua coerenza e rigore metodologico, oltre che un'adeguata valutazione complessiva della conduzione e dei risultati al termine della sperimentazione clinica. L'importanza dei protocolli è stata enfatizzata da editori¹⁻⁶, peer reviewer⁷⁻¹⁰, ricercatori¹¹⁻¹⁵ e da organizzazioni di tutela dei consumatori¹⁶.

A dispetto del loro ruolo fondamentale, una revisione sistematica ha documentato che le linee guida attualmente disponibili per la stesura dei protocolli presentano una notevole variabilità di obiettivi e raccomandazioni, spesso non descrivono i metodi con cui sono state sviluppate e raramente riportano un adeguato coinvolgimento degli stakeholders o evidenze scientifiche a supporto delle raccomandazioni¹⁷. Questi limiti dimostrano, in parte, la possibilità di migliorare la qualità dei protocolli che spesso non riportano in maniera adeguata l'outcome primario (25%)^{18,19}, il metodo di assegnazione al trattamento (54-79%)^{20,21}, l'utilizzo del blinding (9-34%)^{21,22}, i metodi per segnalare gli eventi avversi (41%)²³, gli elementi utilizzati per calcolare la dimensione del campione (4-40%)^{21,24}, le analisi dei dati pianificate (20-77%)^{21,24-26}, le policy di pubblicazione (7%)²⁷, il ruolo di sponsor e ricercatori nel

disegno dello studio e nell'accesso ai dati (89-100%)^{28,29}. I problemi alla base di queste carenze del protocollo determinano spesso emendamenti evitabili, scarsa qualità di conduzione del trial e reporting inadeguato in fase di pubblicazione^{15,30}.

Per colmare questi gap relativi al contenuto dei protocolli dei trial e alle linee guida per la loro redazione, nel 2007 è stata lanciata l'iniziativa SPIRIT – *Standard Protocol Item: Recommendations for Interventional Trials* (raccomandazioni per definire gli item standard del protocollo dei trial clinici). Questo progetto internazionale ha l'obiettivo di migliorare la completezza dei protocolli dei trial attraverso raccomandazioni *evidence-based* finalizzate a definire un set minimo di item da includere nei protocolli. Lo SPIRIT Statement 2013 include una checklist di 33 item (tabella 1) e un diagramma (figura). Il documento esplicativo associato (SPIRIT 2013 Spiegazione e Elaborazione) descrive nel dettaglio il rationale e le prove di efficacia a supporto di ciascun item della checklist, fornendo istruzioni e riportando esempi da protocolli reali³¹.

SVILUPPO DELLO SPIRIT STATEMENT 2013

Lo SPIRIT Statement 2013 è stato sviluppato attraverso la consultazione di 115 stakeholders con ruoli non mutuamente esclusivi: 30 ricercatori, 31 professionisti sanitari, 34 metodologi, 16 statistici, 14 coordinatori di trial, 15 editori, 17 esperti di etica, 7 sponsor dell'industria e non, 3 agenzie regolatorie. Come descritto in seguito, lo

	Fase dello studio							
	Arruolamento	Assegnazione	Post-assegnazione				Completamento	
Timing*	-t ₁	0	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t _n	t ₂
Arruolamento:								
Criteri di eleggibilità	X							
Consenso informato	X							
[elenco altre procedure]	X							
Assegnazione		X						
Interventi:								
[Intervento A]			◆	◆				
[Intervento B]			X	X				
[elenco altri gruppi in studio]			◆	◆				
Valutazione:								
[elenco variabili di base]	X	X						
[elenco outcome]				X		X	X	X
[elenco altre variabili]			X	X	X	X	X	X

* Riportare in questa riga le specifiche date
I contenuti possono essere presentati in vari formati: per esempi cfr. SPIRIT 2013 Explanation Elaboration (31). Questo template è coperto da diritto d'autore da parte dello SPIRIT Group ed è riproducibile previa autorizzazione.

Figura. Diagramma esemplificativo raccomandato per il reporting della timeline.

Tabella 1. SPIRIT 2013 Checklist: item da riportare nel protocollo di un trial clinico e nei documenti associati*

Sezione/Item	N° item	Descrizione
INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE		
Titolo	1	Titolo descrittivo che identifica il disegno dello studio, la popolazione, gli interventi e l'acronimo del trial se disponibile
Registrazione del trial	2a	Codice identificativo del trial e nome del registro. Se il trial non è ancora registrato, riportare il nome del registro in cui si intende registrarlo.
	2b	Tutti gli item del dataset definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per la registrazione dei trial (tabella in appendice)
Versione del protocollo	3	Data e versione identificativa del protocollo
Finanziamento	4	Fonti e tipologie di supporto finanziario, materiale e di altra natura
Ruoli e responsabilità	5a	Nomi, affiliazioni e ruoli di chi ha contribuito alla stesura del protocollo
	5b	Nome e informazioni per contattare lo sponsor dello studio
	5c	Ruolo dello sponsor e di eventuali finanziatori nel disegno dello studio; nella raccolta, gestione, analisi e interpretazione dei dati; nella stesura del report; nella decisione di sottomettere il report per la pubblicazione, indicando se avranno l'ultima parola su una di queste attività
	5d	Composizione, ruoli e responsabilità di: centro di coordinamento, comitato direttivo, comitato per l'aggiudicazione degli outcome, team di data management e altre persone o gruppi che effettuano la supervisione del trial, se applicabile (vedi item 21a relativo al comitato di monitoraggio dei dati)
INTRODUZIONE		
Background e razionale	6a	Descrizione del quesito di ricerca e motivazione per avviare il trial, includendo una sintesi degli studi rilevanti (pubblicati e non) che riportano rischi e benefici di ciascun intervento in studio
	6b	Motivazioni relative alla scelta dei controlli
Obiettivi	7	Specifici obiettivi o ipotesi
Disegno del trial	8	Descrizione del disegno del trial, inclusa la variante di trial (es. gruppi paralleli, crossover, fattoriale, gruppo singolo), il rapporto di allocazione e la tipologia (es. superiorità, equivalenza, non inferiorità, esplorativo)
METODI		
Partecipanti, interventi e outcome		
Setting dello studio	9	Descrizione dei setting dello studio (es. poliambulatorio, ospedale universitario) ed elenco dei paesi dove saranno raccolti i dati. Indicazioni su dove reperire l'elenco dei centri partecipanti allo studio
Criteri di eleggibilità	10	Criteri d'inclusione ed esclusione dei partecipanti. Se applicabile, criteri di eleggibilità dei centri partecipanti allo studio e dei professionisti che erogheranno gli interventi in studio (es. chirurghi, psicoterapeuti).
Interventi	11a	Interventi per ogni gruppo con dettagli sufficienti per consentire di replicarli, incluse modalità e tempistiche di somministrazione
	11b	Criteri per sospendere o modificare gli interventi assegnati a un determinato partecipante (es. modificare la dose del farmaco in seguito ad effetti avversi, per richiesta del partecipante, in conseguenza di un miglioramento/peggioramento della malattia)
	11c	Strategie per migliorare l'aderenza agli interventi previsti dal protocollo e procedure per monitorare l'aderenza (es. restituzione di compresse, test di laboratorio)
	11d	Assistenza e interventi sanitari concomitanti e rilevanti permessi/non consentiti durante il trial
Outcome	12	Outcome primario, outcome secondari e altri outcome, con indicazione della variabile di misurazione specifica (es. pressione sistolica), di metrica dell'analisi (es., modifica dei dati basali, valore finale, tempo all'evento), del metodo di aggregazione (es. mediana, proporzione) e il timing di rilevazione per ciascun outcome. È fortemente raccomandata la spiegazione della rilevanza clinica degli outcome di efficacia e di sicurezza selezionati.
Timeline	13	Pianificazione delle tempistiche di arruolamento, erogazione degli interventi (compresi i periodi di run-in e washout), valutazioni e visite per i partecipanti. È fortemente raccomandato l'uso di un diagramma (figura).
Dimensione del campione	14	Stima del numero di partecipanti necessario per raggiungere gli obiettivi dello studio e modalità per calcolarla, inclusi i presupposti clinici e statistici per calcolare la dimensione del campione
Reclutamento	15	Strategie finalizzate a ottenere un adeguato arruolamento dei partecipanti al fine di raggiungere le dimensioni del campione stimate
Assegnazione dell'intervento (per i trial controllati)		
Allocazione		
Generazione della sequenza	16a	Metodo di generazione della sequenza di allocazione (es. numeri casuali generati da un computer) e lista di ogni eventuale variabile utilizzata per la stratificazione. I dettagli relativi a ogni eventuale restrizione pianificata per ridurre la prevedibilità della sequenza casuale (es. blocchi) devono essere riportati in un documento separato, inaccessibile a chi arruola i partecipanti o assegna gli interventi.
	16b	Meccanismo di implementazione della sequenza di allocazione (es. telefono centralizzato; sequenza numerica di buste opache e sigillate), con la descrizione di ogni eventuale step finalizzato a mantenere occultata la sequenza sino all'assegnazione degli interventi
Implementazione	16c	Chi genera la sequenza di allocazione, chi arruola i partecipanti e chi assegna i partecipanti agli interventi
Blinding	17a	Chi è in cieco dopo l'assegnazione agli interventi (es. partecipanti, professionisti sanitari, valutatori dell'esito, chi analizza i dati) e relative modalità
	17b	Se il trial è in cieco, indicazione delle circostanze in cui è permesso interrompere il blinding e procedura per rivelare l'intervento assegnato a un partecipante durante il trial

Tabella 1 (continua)

Sezione/Item	N° item	Descrizione
Raccolta, gestione e analisi dei dati		
Metodi di raccolta dati	18a	Azioni pianificate per la valutazione e la raccolta degli outcome, dei dati basali e di altri dati del trial, incluso ogni eventuale processo correlato per promuovere la qualità dei dati (es. misure duplicate, training dei valutatori) e una descrizione degli strumenti dello studio (es. questionari, test di laboratorio) con indicazione della loro affidabilità e validità, se note. Indicazioni su dove reperire i moduli di raccolta dati, se non inclusi nel protocollo
	18b	Azioni pianificate per sostenere la permanenza dei partecipanti nel trial e per completare il follow-up, incluso un elenco completo degli outcome da raccogliere per i partecipanti che escono dallo studio o deviano dai protocolli di intervento
Gestione dei dati	19	Azioni pianificate per l'inserimento, la codifica, la sicurezza e l'archiviazione dei dati, incluso ogni eventuale processo correlato per promuovere la qualità dei dati (es. doppio inserimento dei dati; check di range per i valori dei dati). Indicazioni su dove reperire i dettagli delle procedure di gestione dei dati, se non incluse nel protocollo
Metodi statistici	20a	Metodi statistici utilizzati per analizzare l'outcome primario e quelli secondari. Indicazioni su dove reperire ulteriori dettagli sulle analisi statistiche pianificate, se non incluse nel protocollo
	20b	Metodi statistici utilizzati per ogni eventuale analisi aggiuntiva (es. analisi per sottogruppi e analisi aggiustate)
	20c	Definizione della popolazione analizzata in relazione alla mancata aderenza al protocollo (es. analisi secondo randomizzazione) e di ogni eventuale metodo statistico per gestire i dati mancanti (es. imputazione multipla)
Monitoraggio		
Monitoraggio dei dati	21a	Composizione del comitato di monitoraggio dei dati; sintesi del suo ruolo e struttura del reporting; dichiarazione di indipendenza dallo sponsor e dei conflitti d'interesse; indicazioni su dove reperire ulteriori dettagli del suo atto costitutivo, se non incluso nel protocollo. Se non è previsto alcun comitato di monitoraggio dei dati, riportare le motivazioni.
	21b	Descrizione di ogni eventuale analisi ad interim e delle linee guida per l'interruzione del trial, indicando chi è autorizzato ad accedere ai risultati intermedi e chi prenderà la decisione finale d'interrompere lo studio.
Eventi avversi	22	Azioni pianificate per la raccolta, valutazione, reporting e gestione delle segnalazioni, sia richieste che spontanee, degli eventi avversi e di altri effetti non previsti degli interventi in studio o relativi alla conduzione del trial
Auditing	23	Frequenza e procedure per effettuare l'audit sulla conduzione del trial, se previsto, specificando se tale processo è indipendente da ricercatori e sponsor
ASPETTI ETICI E DISSEMINAZIONE		
Approvazione etica	24	Azioni pianificate per richiedere l'approvazione del comitato etico
Emendamenti al protocollo	25	Azioni pianificate per comunicare rilevanti modifiche al protocollo (es. modifica dei criteri di eleggibilità, outcome, analisi statistiche) a chi di competenza (es. ricercatori, comitati etici, partecipanti, registri di trial, riviste, agenzie regolatorie)
Consenso o assenso	26a	Chi dovrà raccogliere e con quali modalità il consenso informato o l'assenso dei potenziali partecipanti al trial o dei loro rappresentanti legali (item 32)
	26b	Ulteriori disposizioni per il consenso alla raccolta e all'utilizzo di dati e campioni biologici dei partecipanti al trial in studi secondari, se applicabile
Riservatezza	27	Modalità per raccogliere, condividere e conservare le informazioni personali sui partecipanti potenziali e arruolati al fine di proteggerne la riservatezza prima, durante e dopo il trial
Disclosure sui conflitti di interesse	28	Conflitti d'interesse finanziari e di altra natura dei ricercatori responsabili dell'intero studio e di ogni centro partecipante
Accesso ai dati	29	Dichiarazione di chi potrà accedere al dataset finale del trial e disclosure di eventuali accordi contrattuali che limitano l'accesso ai ricercatori
Assistenza ausiliaria e post-trial	30	Disposizioni, se applicabili, per l'assistenza ausiliaria e post-trial e per l'indennizzo dei soggetti che hanno subito danni in seguito della partecipazione al trial
Policy di disseminazione	31a	Azioni pianificate da parte di ricercatori e sponsor per comunicare i risultati del trial a partecipanti, professionisti sanitari, pubblico e altri gruppi rilevanti (es. attraverso pubblicazioni, reporting in banche dati, altri accordi per la condivisione dei dati), indicando ogni eventuale restrizione alla pubblicazione
	31b	Linee guida per definire l'authorship e ogni eventuale utilizzo di <i>medical writer</i> professionisti
	31c	Eventuali azioni pianificate per garantire pubblico accesso al protocollo integrale, al dataset a livello di partecipanti e al codice statistico
APPENDICI		
Materiale per il consenso informato	32	Modulo di consenso e altra relativa documentazione consegnata ai partecipanti e ai loro rappresentanti legali
Campioni biologici	33	Azioni pianificate per la raccolta, la valutazione di laboratorio e la conservazione di campioni biologici destinati ad analisi genetiche o molecolari nel trial in corso e per l'utilizzo futuro in studi ancillari, se applicabile

*È fortemente raccomandato utilizzare la checklist insieme a SPIRIT 2013 Spiegazione ed Elaborazione³¹ per approfondimenti rilevanti sugli item.

Gli emendamenti al protocollo devono essere tracciati e datati.

La checklist SPIRIT è riproducibile previa autorizzazione da parte dello SPIRIT Group che ne detiene il copyright.

sviluppo dello SPIRIT Statement ha previsto due revisioni sistematiche, un'approvazione formale con il metodo Delphi, due meeting di consenso e un test pilota³².

La checklist SPIRIT è stata sviluppata in diversi step. Inizialmente è stata definita una checklist preliminare di 59 item, partendo dalla revisione sistematica di recenti linee guida per la redazione di protocolli¹⁷. Nel 2007, 96 esperti rappresentanti di paesi a basso (n= 1), medio (n= 6) e alto reddito (n= 10) hanno perfezionato la checklist preliminare tramite 3 consultazioni via e-mail utilizzando il metodo Delphi³³. I partecipanti hanno valutato la rilevanza di ciascun item assegnando uno score da 1 (non rilevante) a 10 (molto rilevante), hanno suggerito nuovi item e inviato i loro commenti poi condivisi nelle successive consultazioni. Nella consultazione finale gli item con uno score medio ≥ 8 sono stati inclusi nella checklist; quelli con score ≤ 5 sono stati esclusi; gli item con score > 5 e < 8 sono stati oggetto di ulteriore discussione nelle riunioni di consenso.

Dopo le consultazioni con il metodo Delphi, 16 membri del gruppo SPIRIT (gli autori di questo documento) hanno partecipato nel dicembre 2007 a un meeting a Ottawa (Ontario, Canada) e 14 membri a un successivo meeting nel settembre 2009 a Toronto (Ontario, Canada) con l'obiettivo di rivedere i risultati, discutere gli item controversi e rifinire la bozza della checklist. A seguito di ciascun meeting, i componenti del gruppo SPIRIT hanno fornito ulteriori feedback sulla bozza rivista.

Una seconda revisione sistematica ha verificato le evidenze empiriche a supporto di specifici item del protocollo per la conduzione del trial o per il rischio di bias. I risultati di questa revisione sistematica sono stati utilizzati per includere o escludere eventuali item della checklist SPIRIT. Inoltre, la revisione ha fornito le evidenze riportate nell'articolo di Spiegazione ed Elaborazione³¹. Alcuni item con pochissime, o addirittura nessuna, evidenze empiriche a supporto (ad es. il titolo) sono stati inclusi nella checklist per la loro rilevanza pragmatica o etica.

Infine, nel 2010 e nel 2011 i laureati dell'Università di Toronto hanno effettuato un test pilota della bozza della checklist, sviluppando protocolli di ricerca durante un master sulla metodologia dei trial clinici. I loro feedback su contenuto, format e utilità della checklist sono stati raccolti con una survey anonima e integrati nella versione definitiva della checklist SPIRIT.

DEFINIZIONE DI "PROTOCOLLO DI UN TRIAL CLINICO"

Sebbene ogni sperimentazione clinica richieda un protocollo, la sua definizione è molto variabile tra ricercatori, sponsor e altri stakeholders. Secondo l'iniziativa SPIRIT il protocollo è definito come un documento che fornisce sufficienti dettagli da garantire la comprensione di: background, rationale, obiettivi, popolazione in studio, interventi, metodi, analisi statistiche, aspetti etici, azio-

ni per la gestione e divulgazione del trial; riproducibilità degli aspetti metodologici rilevanti e di conduzione del trial; valutazione del rigore scientifico ed etico del trial, dall'approvazione etica alla divulgazione dei risultati.

Il protocollo di un trial è molto più di un elenco di item: dovrebbe essere un documento coerente che descrive adeguatamente il contesto e riporta gli elementi utili a garantire la piena comprensione di tutti gli aspetti del trial. Ad esempio, la descrizione di un intervento sanitario complesso può richiedere l'inclusione di materiali e figure esplicative per consentirne la riproducibilità da parte di soggetti con adeguate competenze.

Considerato che il protocollo integrale deve essere sottoposto all'approvazione del comitato etico³⁴, raccomandiamo a ricercatori e sponsor di verificare la presenza degli item della checklist SPIRIT prima di sottoporlo alla valutazione del comitato etico. Se i dettagli di alcuni item non sono ancora stati definiti, bisognerebbe precisarli esplicitamente nel protocollo prevedendone un successivo aggiornamento.

Il protocollo è un documento "vivo", spesso modificato durante il trial. Un audit trasparente, che traccia le date delle modifiche rilevanti nel disegno e nella conduzione del trial, rappresenta una componente essenziale di un lavoro scientifico. Ricercatori e sponsor sono tenuti ad aderire al protocollo, così come approvato dal comitato etico e di documentare gli emendamenti effettuati nella versione più recente del protocollo. Tutti i rilevanti emendamenti al protocollo dovrebbero essere comunicati al comitato etico nel momento in cui vengono apportati, oltre che riportati nei registri di trial e descritti nei report del trial.

SCOPO DELLO SPIRIT STATEMENT 2013

Lo SPIRIT Statement 2013 si applica al contenuto del protocollo di un trial clinico, appendici comprese. Un trial clinico è uno studio prospettico dove uno o più interventi sanitari vengono assegnati ai partecipanti per valutare la loro efficacia su specifici outcome. Lo SPIRIT 2013 si applica in particolare ai trial controllati randomizzati, anche se la checklist può essere utilizzata per tutte le varianti di trial clinici, indipendentemente dal disegno, dall'intervento in studio o dall'area clinico-assistenziale.

Lo SPIRIT Statement 2013 fornisce raccomandazioni per la stesura del dataset minimo di un protocollo: in particolari situazioni può essere necessario integrare il protocollo con ulteriori item. Ad esempio, un trial con disegno fattoriale può richiedere una specifica motivazione; un trial con disegno crossover presenta aspetti statistici molto specifici, come gli effetti *carry-over*; i trial sponsorizzati dall'industria possono richiedere requisiti regolatori aggiuntivi.

Il protocollo e le sue appendici sono spesso l'unico "contenitore" dove reperire tutte le informazioni relevan-

ti degli item della checklist SPIRIT. Utilizzando protocolli di trial reali, abbiamo identificato per ciascun item esempi che documentano l'applicabilità di tutti gli item della checklist in un unico protocollo³¹. In alcuni trial, dettagli rilevanti possono essere riportati in documenti correlati: analisi statistiche pianificate, scheda raccolta dati, manuali operativi, contratti dei ricercatori^{35,36}. In queste situazioni, il protocollo dovrebbe riportare gli elementi chiave e rimandare ai documenti integrativi per i dettagli.

Lo SPIRIT Statement 2013 si applica soprattutto ai contenuti del protocollo piuttosto che alla forma, spesso condizionata da normative locali, tradizioni o procedure operative standard. Tuttavia, la revisione del protocollo sarà facilitata dall'aderenza ad alcuni standard redazionali: indice, titoli dei capitoli, glossario, lista di abbreviazioni, bibliografia, schema relativo alle fasi di arruolamento, somministrazione degli interventi e valutazione degli outcome (figura).

SPIRIT 2013, infine, ha l'obiettivo di favorire la trasparenza e la completa descrizione di cosa è stato pianificato, ma non ha lo scopo di raccomandare come disegnare o condurre un trial. Di conseguenza, la checklist non dovrebbe essere usata per valutare la qualità dei trial, perché il protocollo di un trial mal disegnato potrebbe riportare tutti gli item della checklist, descrivendo caratteristiche del disegno di studio assolutamente inadeguate. Tuttavia, l'uso di SPIRIT 2013 può migliorare validità e risultati dei trial, in quanto ricorda ai ricercatori quali aspetti considerare durante le fasi di pianificazione dello studio.

RELAZIONI CON ALTRE LINEE GUIDA SUI TRIAL CLINICI

Grazie a un processo di sviluppo sistematico, alla consultazione con stakeholders internazionali e al documento di Spiegazione ed Elaborazione che riporta evidenze rilevanti³¹, SPIRIT 2013 prende in considerazione altri documenti internazionali relativi ai protocolli dei trial clinici. Rispetta i principi etici definiti dalla Dichiarazione di Helsinki 2008, in particolare il requisito per cui il protocollo deve affrontare specifiche questioni etiche, come i conflitti di interesse³⁴.

Inoltre, SPIRIT 2013 include gli item raccomandati dalla linea guida E6 della *International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice*, redatta nel 1996 per i trial che devono essere sottoposti agli enti regolatori³⁷. Il documento SPIRIT integra anche la *Good Clinical Practice*, fornendo raccomandazioni aggiuntive su specifici item chiave del protocollo (es. occultamento dell'assegnazione, registrazione del trial, processi relativi al consenso informato). Diversamente da SPIRIT, la *Good Clinical Practice* ha utilizzato metodi informali per l'approvazione, ha una contributorship incerta e non riporta evidenze scientifiche a supporto³⁸.

Lo SPIRIT Statement 2013 aderisce anche ai requisiti di registrazione dei trial richiesti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)³⁹, a quelli dell'*International*

*Committee of Medical Journal Editors*⁴⁰, alle normative previste da ClinicalTrials.gov⁴¹ e dalla Commissione Europea⁴². Ad esempio, l'item 2b della checklist SPIRIT raccomanda che il protocollo riporti il minimum dataset per la registrazione dei trial richiesto dall'OMS (appendice), che l'*International Committee of Medical Journal Editors* richiede per i registri di trial. Inserire questo dataset nel protocollo non significa fornire solo una buona sintesi del trial, ma aiuta a migliorare la qualità delle informazioni da inserire nei registri. Infatti, i dati richiesti dalla registrazione possono essere facilmente identificati nelle specifiche sezioni del protocollo e riportati nei relativi campi del registro. Inoltre, gli emendamenti al protocollo applicabili a questa sezione potrebbero incoraggiare i ricercatori ad aggiornare i dati del trial nei registri.

Alcuni item dello SPIRIT Statement 2013 sono comuni al CONSORT 2010 (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)⁴³. L'utilizzo di una terminologia e di una struttura coerenti per gli item comuni alle due checklist faciliteranno il passaggio da un protocollo conforme a SPIRIT a un report finale del trial aderente al CONSORT. Al fine di allineare gli sforzi internazionali finalizzati a promuovere la trasparenza dei trial e la qualità elevata del contenuto dei protocolli, il gruppo SPIRIT ha coinvolto anche i responsabili di altre iniziative rilevanti per gli standard del protocollo: registri di trial, *Clinical Data Interchange Standards Consortium Protocol Representation Group*, *Pragmatic Randomized Controlled Trials in Health-Care*.

POTENZIALE IMPATTO

Diversi stakeholders potrebbero trarre beneficio da un utilizzo diffuso dello SPIRIT Statement 2013 e del suo documento esplicativo (tabella 2). Il test pilota e feedback informali hanno dimostrato che SPIRIT è uno strumento particolarmente utile durante la stesura della bozza del protocollo, oltre che un'eccellente risorsa informativa per ricercatori, revisori e componenti di comitati etici. Inoltre, s'intravedono anche effetti positivi sulla conduzione del trial: infatti, l'eccessivo ritardo tra la stesura del protocollo, l'approvazione etica e l'avvio del reclutamento dei partecipanti rappresenta ancora un problema rilevante per i trial clinici⁴⁴. Migliorare la completezza del protocollo potrebbe renderne più efficiente la revisione, limitando così le richieste di informazioni su sezioni incomplete o non chiare. Grazie a una documentazione completa delle informazioni chiave e una maggiore consapevolezza degli aspetti rilevanti prima dell'avvio della sperimentazione clinica, SPIRIT può anche contribuire a ridurre il numero e l'impatto dei successivi emendamenti, molti dei quali possono essere evitati con una scrupolosa stesura del protocollo¹⁵. Una diffusa adozione di SPIRIT 2013 come standard univoco da parte di comitati etici, finanziatori istituzionali e sponsor privati, agenzie regolatorie e riviste potrebbe semplificare il lavoro di ri-

Tabella 2. Diffondere l'adesione a SPIRIT 2013 a differenti categorie stakeholders: azioni proposte e potenziali benefici

Stakeholders	Azioni proposte	Potenziali benefici
Clinical trial groups, ricercatori, sponsor	Adottare SPIRIT come standard di riferimento Utilizzare SPIRIT per la stesura del protocollo	Migliorare qualità, completezza e consistenza dei contenuti del protocollo Migliorare la comprensione del rationale e degli aspetti da prendere in considerazione per gli item fondamentali del protocollo Migliorare l'efficienza del processo di revisione del protocollo
Comitati etici, finanziatori istituzionali, agenzie regolatorie	Imporre o incoraggiare l'aderenza a SPIRIT per la presentazione dei protocolli Utilizzare SPIRIT come strumento di training	Migliorare qualità, completezza e consistenza del protocollo sottomesso per la revisione Migliorare l'efficienza del processo di revisione, limitando i chiarimenti sui requisiti del protocollo
Formatori	Utilizzo della checklist SPIRIT e del documento esplicativo come strumenti di training	Migliorare la comprensione del rationale e gli aspetti da prendere in considerazione per gli item fondamentali del protocollo
Pazienti, partecipanti ai trial, policy-makers	Sostenere l'utilizzo di SPIRIT da parte di ricercatori e sponsor	Migliorare i contenuti del protocollo rilevanti per la trasparenza, la rendicontazione pubblica (accountability), la valutazione critica e la supervisione
Registri di trial	Incoraggiare i protocolli conformi a SPIRIT Registrare i protocolli integrali per accompagnare la disclosure dei risultati	Migliorare la qualità dei dati inseriti nei registri Incoraggiare i ricercatori ad aggiornare i record del registro contestualmente all'aggiornamento dell'item 2b della checklist SPIRIT (registrazione del dataset) Migliorare qualità, completezza e consistenza dei contenuti del protocollo per i registri che archiviano protocolli integrali e risultati
Editori di riviste e case editrici	Promuovere SPIRIT come standard per i protocolli pubblicati e non pubblicati Includere il riferimento a SPIRIT nelle istruzioni per gli autori Chiedere che i protocolli siano inviati insieme ai manoscritti, farli circolare tra i revisori e incoraggiare gli autori a renderli disponibili come allegati web	Migliorare qualità, completezza e consistenza dei contenuti del protocollo Potenziare la peer review dei manoscritti di trial attraverso il miglioramento dei contenuti del protocollo, che può essere utilizzato per valutare la coerenza tra studio e protocollo e identificare un eventuale reporting selettivo Migliorare la trasparenza e l'interpretazione dei trial da parte dei lettori

cercatori e sponsor, al fine di soddisfare richieste comuni da parte di vari stakeholders con un unico protocollo basato su SPIRIT. Inoltre, una migliore stesura del protocollo potrebbe aiutare tutti i soggetti coinvolti nel trial a condurlo come proposto dagli autori.

L'aderenza a SPIRIT 2013 permetterebbe di garantire che i protocolli contengano le informazioni necessarie per la valutazione critica e l'interpretazione del trial. Protocolli di elevata qualità possono fornire importanti informazioni sui metodi e sulla conduzione del trial non disponibili sulle riviste o nei registri dei trial⁴⁵⁻⁴⁷. Considerato che il protocollo riflette in maniera inequivocabile gli intenti originali dei ricercatori, il confronto tra protocolli e report finali dei trial permettono di identificare sia il reporting selettivo degli outcome, sia emendamenti non dichiarati⁴⁸, sia eventuali modifiche dell'outcome primario^{19,49}. L'impatto dello SPIRIT Statement 2013 sarà ancora maggiore quando – a differenza di quanto accade oggi⁴⁵ – tutti i protocolli saranno pubblicamente accessibili, consentendo una valutazione completa della validità e applicabilità dei trial clinici^{11,12,14,50}.

Per avere il massimo impatto, SPIRIT 2013 dovrà essere supportato dai principali stakeholders (tabella 2), così come per altre linee guida per il reporting, come il CONSORT Statement⁵¹. Noi ci impegniamo a pubblicare l'elen-

co delle organizzazioni che sostengono SPIRIT 2013 sul sito web (www.spirit-statement.org) e a fornire le risorse necessarie per facilitarne l'implementazione. L'adozione diffusa delle raccomandazioni di SPIRIT può migliorare la stesura del protocollo, i contenuti e l'implementazione; facilitare la registrazione, l'efficienza e la valutazione dei trial; in definitiva aumentare la loro trasparenza a beneficio dell'assistenza ai pazienti.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano Mona Loufty e Patricia Parkin per avere condotto il test pilota della checklist SPIRIT con gli studenti laureati dei loro corsi. Gli autori ringraziano inoltre Geneviève Dubois-Flynn per la partecipazione al meeting SPIRIT del 2009.

CONTRIBUTO DEGLI AUTORI

Ideazione e disegno: An-Wen Chan, Jennifer M. Tetzlaff, Douglas G. Altman, Andreas Laupacis, Peter C. Gøtzsche, Karmela Krleža-Jerić, Asbjørn Hróbjartsson, Howard Mann, Kay Dickersin, Jesse A. Berlin, Wendy R. Parulekar, Kenneth F. Schulz, Harold C. Sox, Drummond Rennie, David Moher.

Analisi e interpretazione dei dati: An-Wen Chan, Jennifer M. Tetzlaff, Douglas G. Altman, Andreas Laupacis, Peter

C. Gøtzsche, Karmela Krleža-Jerić, Asbjørn Hróbjartsson, Kay Dickersin, Caroline J. Doré, Wendy R. Parulekar, Trish Groves, Kenneth F. Schulz, Frank W. Rockhold, Drummond Rennie, David Moher.

Stesura del manoscritto: An-Wen Chan, Jennifer M. Tetzlaff, Peter C. Gøtzsche, Howard Mann, Kay Dickersin, Jesse A. Berlin, Caroline J. Doré, Wendy R. Parulekar, Kenneth F. Schulz.

Revisione critica di importanti contributi intellettuali: An-Wen Chan, Jennifer M. Tetzlaff, Douglas G. Altman, Andreas Laupacis, Karmela Krleža-Jerić, Asbjørn Hróbjartsson, Howard Mann, Kay Dickersin, Jesse A. Berlin, Caroline J. Doré, Wendy R. Parulekar, William S.M. Summerskill, Trish Groves, Kenneth F. Schulz, Harold C. Sox, Frank W. Rockhold, Drummond Rennie, David Moher.

Approvazione finale del manoscritto: An-Wen Chan, Jennifer M. Tetzlaff, Douglas G. Altman, Andreas Laupacis, Peter C. Gøtzsche, Karmela Krleža-Jerić, Asbjørn Hróbjartsson, Howard Mann, Kay Dickersin, Jesse A. Berlin, Caroline J. Doré, Wendy R. Parulekar, William S.M. Summerskill, Trish Groves, Kenneth F. Schulz, Harold C. Sox, Frank W. Rockhold, Drummond Rennie, David Moher.

Fornitura dei materiali di studio o dei pazienti: Karmela Krleža-Jerić, Kay Dickersin.

Consulenza statistica: Douglas G. Altman, Peter C. Gøtzsche, Caroline J. Doré, Kenneth F. Schulz, Frank W. Rockhold.

Fundraising: An-Wen Chan, Andreas Laupacis, David Moher.

Supporto tecnico, logistico e amministrativo: An-Wen Chan, Peter C. Gøtzsche, Karmela Krleža-Jerić.

Raccolta e assemblamento dei dati: An-Wen Chan, Jennifer M. Tetzlaff, Peter C. Gøtzsche, Asbjørn Hróbjartsson, Kay Dickersin, Caroline J. Doré, Wendy R. Parulekar, Kenneth F. Schulz.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Checklist SPIRIT

NOTE ALLA VERSIONE ITALIANA

La Fondazione GIMBE ha sostenuto la traduzione italiana dell'articolo senza alcun supporto istituzionale o commerciale.

TEAM CHE HA REALIZZATO LA VERSIONE ITALIANA

Responsabile scientifico

Antonino Cartabellotta

Coordinamento editoriale

Marco Mosti

Traduzione

Corrado Iacono

Revisione editoriale

Elena Cottafava, Roberto Luceri

BIBLIOGRAFIA

1. Rennie D. Trial registration: a great idea switches from ignored to irresistible. *JAMA* 2004;292:1359-62.
2. Strengthening the credibility of clinical research. *Lancet* 2010;375:1225.
3. Summerskill W, Collingridge D, Frankish H. Protocols, probity, and publication. *Lancet* 2009;373:992.
4. Jones G, Abbasi K. Trial protocols at the BMJ. *BMJ* 2004;329:1360.
5. Groves T. Let SPIRIT take you... towards much clearer trial protocols. *BMJ Group Blogs*. 25 September 2009. Disponibile a: <http://blogs.bmj.com/bmj/2009/09/25/trish-groves-let-spirit-take-you-towards-much-clearer-trial-protocols>. Ultimo accesso: 30 agosto 2016.
6. Altman DG, Furberg CD, Grimshaw JM, Rothwell PM. Lead editorial: trials-using the opportunities of electronic publishing to improve the reporting of randomised trials. *Trials* 2006;7:6.
7. Turner EH. A taxpayer-funded clinical trials registry and results database. *PLoS Med* 2004;1:e60.
8. Coultas D. Ethical considerations in the interpretation and communication of clinical trial results. *Proc Am Thorac Soc*.2007;4:194-8.
9. Siegel JP. Editorial review of protocols for clinical trials. *N Engl J Med* 1990;323:1355.
10. Murray GD. Research governance must focus on research training. *BMJ* 2001;322:1461-2.
11. Chan A-W. Access to clinical trial data. *BMJ* 2011;342:d80.
12. Miller JD. Registering clinical trial results: the next step. *JAMA* 2010;303:773-4.
13. Krleža-Jerić K, Chan A-W, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Gluud 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.
14. Lassere M, Johnson K. The power of the protocol. *Lancet* 2002;360: 1620-2.
15. Getz KA, Zuckerman R, Cropp AB, Hindle AL, Krauss R, Kaitin KI. Measuring the incidence, causes, and repercussions of protocol amendments. *Drug Inf J* 2011;45:265-75.
16. Public Citizen Health Research Group v. Food and Drug Administration, 964 F Supp. 413 (DDC 1997).
17. Tetzlaff JM, Chan A-W, Kitchen J, Sampson M, Tricco A, Moher D. Guidelines for randomized clinical trial protocol content: a systematic review. *Syst Rev* 2012;1:43.
18. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
19. Smyth RM, Kirkham JJ, Jacoby A, Altman DG, Gamble C, Williamson PR. Frequency and reasons for outcome reporting bias in clinical trials: interviews with trialists. *BMJ* 2011;342:c7153.
20. Pildal J, Chan A-W, Hróbjartsson A, Forfang E, Altman DG, Gøtzsche PC. Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published reports: cohort study. *BMJ* 2005;330:1049.
21. Mhaskar R, Djulbegovic B, Magazín A, Soares HP, Kumar A. Published methodological quality of randomized controlled trials does not reflect the actual quality assessed in protocols. *J Clin Epidemiol* 2012;65:602-9.

22. Hróbjartsson A, Pildal J, Chan A-W, Haahr MT, Altman DG, Gøtzsche PC. Reporting on blinding in trial protocols and corresponding publications was often inadequate but rarely contradictory. *J Clin Epidemiol* 2009;62:967-73.
23. Scharf O, Colevas AD. Adverse event reporting in publications compared with sponsor database for cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2006;24:3933-8.
24. Chan A-W, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Altman DG. Discrepancies in sample size calculations and data analyses reported in randomized trials: comparison of publications with protocols. *BMJ* 2008;337:a2299.
25. Al-Marzouki S, Roberts I, Evans S, Marshall T. Selective reporting in clinical trials: analysis of trial protocols accepted by *The Lancet*. *Lancet* 2008;372:201.
26. Hernández AV, Steyerberg EW, Taylor GS, Marmarou A, Habbema JD, Maas AI. Subgroup analysis and covariate adjustment in randomized clinical trials of traumatic brain injury: a systematic review. *Neurosurgery* 2005;57:1244-53.
27. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan A-W. Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials. *JAMA* 2006;295:1645-6.
28. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan A-W. Ghost authorship in industry-initiated randomized trials. *PLoS Med* 2007;4:e19.
29. Lundh A, Krogsbøll LT, Gøtzsche PC. Access to data in industry-sponsored trials. *Lancet*. 2011;378:1995-6.
30. Hopewell S, Dutton S, Yu LM, Chan A-W, Altman DG. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ* 2010;340:c723.
31. Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013;346:e7586.
32. Moher D, Schulz KF, Simera I, Altman DG. Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med* 2010;7:e1000217.
33. Tetzlaff JM, Moher D, Chan A-W. Developing a guideline for clinical trial protocol content: Delphi consensus survey. *Trials* 2012;13:176.
34. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Disponible a: www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html. Último acceso: 30 agosto 2016.
35. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: General Considerations for Clinical Trials: E8. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 17 July 1997. Disponible a: www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf. Último acceso: 30 agosto 2016.
36. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Statistical Principles for Clinical Trials: E9. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 5 February 1998. Disponible a: www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf. Último acceso: 30 agosto 2016.
37. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice: E6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 10 June 1996. Disponible a: www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf. Último acceso: 30 agosto 2016.
38. Grimes DA, Hubacher D, Nanda K, Schulz KF, Moher D, Altman DG. The Good Clinical Practice guideline: a bronze standard for clinical research. *Lancet* 2005;366:172-4.
39. Sim I, Chan A-W, Guimezoglu AM, Evans T, Pang T. Clinical trial registration: transparency is the watchword. *Lancet* 2006;367:1631-3.
40. Laine C, De Angelis C, Delamothe T, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, et al. Clinical trial registration: looking back and moving ahead. *Ann Intern Med*. 2007;147:275-7.
41. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, HR 2580, 110th Congress, 1st Sess, Title VIII, §801 (2007). Expanded Clinical Trial Registry Data Bank. Disponible a: www.govtrack.us/congress/billtext.xpd?bill_h110-3580. Último acceso: 30 agosto 2016.
42. European Commission. Communication from the Commission regarding the guideline on the data fields contained in the clinical trials database provided for in Article 11 of Directive 2001/20/EC to be included in the database on medicinal products provided for in Article 57 of Regulation (EC) No 726/2004 (2008/C 168/02). *Official Journal of the European Union*. 2008;51:3-4.
43. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med* 2010;152:726-32.
44. National Research Council. A National Cancer Clinical Trials System for the 21st Century: Reinvigorating the NCI Cooperative Group Program. Washington, DC: National Academies Press, 2010.
45. Chan A-W. Out of sight but not out of mind: how to search for unpublished clinical trial evidence. *BMJ* 2012;344:d8013.
46. Wieseler B, Kerekes MF, Vervoeelgyi V, McGauran N, Kaiser T. 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.
47. Reveiz L, Chan A-W, Krleža-Jerić K, Granados CE, Pinart M, Etzeandia I, et al. Reporting of methodologic information on trial registries for quality assessment: a study of trial records retrieved from the WHO search portal. *PLoS One* 2010;5:e12484.
48. Dwan K, Altman DG, Cresswell L, Blundell M, Gamble CL, Williamson PR. Comparison of protocols and registry entries to published reports for randomized controlled trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:MR000031.
49. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan A-W, Cronin E, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One* 2008;3:e3081.
50. GlaxoSmithKline. Public disclosure of clinical research. Global Public Policy Issues. October 2011. Disponible a: www.gsk.com/policies/GSK-on-disclosure-of-clinical-trial-information.pdf. Último acceso: 30 agosto 2016.
51. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Schulz KF, Moher D. Does use of the CONSORT Statement impact the completeness of reporting of randomised controlled trials published in medical journals? A Cochrane review. *Syst Rev* 2012; 1:60.

Appendice. Dataset dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la registrazione del trial (adattato da www.who.int/ictrp/network/trds/en/index.html)

Elemento	Descrizione
1. Registro primario e numero identificativo del trial	Nome del registro primario e codice identificativo univoco assegnato
2. Data di registrazione nel registro primario	Data in cui il trial è stato ufficialmente registrato nel registro primario
3. Numeri identificativi secondari	Altri codici identificativi, se disponibili: <ul style="list-style-type: none"> • Universal Trial Number (UTN) • Codici identificativi assegnati dallo sponsor • Codici identificativi assegnati da altri registri • Codici Identificativi assegnati da organismi di finanziamento, gruppi che collaborano alla ricerca, autorità regolatorie, comitati etici, ecc.
4. Fonti di supporto economico o materiale	Fonti principali di supporto economico o materiale per il trial (es. agenzie di finanziamento, fondazioni, società, istituzioni)
5. Sponsor principale	Soggetto, organizzazione, gruppo o altro soggetto giuridico che ha la responsabilità di avviare e gestire lo studio
6. Sponsor secondario/i	Eventuali ulteriori soggetti, organizzazioni o soggetti giuridici che hanno concordato con lo sponsor principale di assumersi la responsabilità della sponsorizzazione
7. Contatti per informazioni generali	Indirizzo e-mail, recapito telefonico e indirizzo postale cui rivolgersi per quesiti di carattere generale, incluse le informazioni sullo stato attuale di reclutamento
8. Contatti per informazioni scientifiche	Nome e titolo, indirizzo e-mail, recapito telefonico, indirizzo postale e affiliazione del ricercatore responsabile. Indirizzo e-mail, recapito telefonico, indirizzo postale cui rivolgersi per quesiti scientifici sul trial (se applicabile)
9. Titolo per il pubblico	Titolo dello studio per un pubblico laico, utilizzando un linguaggio facilmente comprensibile
10. Titolo scientifico	Titolo scientifico dello studio come appare nel protocollo presentato per il finanziamento e la revisione etica; includere l'acronimo del trial se disponibile
11. Paesi in cui avviene il reclutamento	Paesi dove saranno reclutati i partecipanti
12. Condizione/i sanitarie o problema/i studiati	Condizione/i sanitarie principale/i o problema/i oggetto dello studio / in studio (es. depressione, carcinoma della mammella, errori di terapia farmacologica)
13. Intervento/i	Per ogni gruppo del trial riportare nome e descrizione sintetica dell'intervento Nome dell'intervento: per i farmaci, usare il nome generico; per gli altri tipi d'interventi, fornire un nome descrittivo Descrizione dell'intervento sufficientemente dettagliata per distinguere tra i gruppi dello studio; es. in caso di trial farmacologici includere formulazione, dosaggio, frequenza e durata
14. Criteri chiave d'inclusione ed esclusione	Criteri d'inclusione e di esclusione per la selezione dei partecipanti, inclusi genere ed età
15. Tipologia dello studio	Metodo di assegnazione (randomizzato/non randomizzato) Blinding (identificare a chi si applica) Assegnazione (es. gruppo singolo, parallelo, crossover, fattoriale) Scopo Fase (se applicabile) Per i trial randomizzati: metodo di generazione e occultamento della sequenza di allocazione
16. Data del primo arruolamento	Data prevista o effettiva dell'arruolamento del primo partecipante
17. Dimensione del campione	Numero totale di partecipanti da arruolare
18. Stato del reclutamento	In attesa: i partecipanti non sono stati ancora reclutati o arruolati in alcun sito In atto: i partecipanti sono attualmente reclutati o arruolati Sospeso: blocco temporaneo del reclutamento e dell'arruolamento Completato: i partecipanti non vengono più reclutati o arruolati Altro
19. Outcome primario	L'outcome primario dovrebbe essere quello utilizzato per calcolare la dimensione del campione o il principale outcome utilizzato per valutare l'efficacia dell'intervento Per ciascun outcome primario prevedere: <ul style="list-style-type: none"> • Nome (non utilizzare abbreviazioni) • Sistema o metodi di misurazione utilizzati (essere più specifici possibile) • Timing di rilevazione d'interesse
20. Principali outcome secondari	Come per l'outcome primario, riportare per ogni outcome secondario: <ul style="list-style-type: none"> • Nome (non utilizzare abbreviazioni) • Sistema o metodi di misurazione utilizzati (essere più specifici possibile) • Timing di rilevazione d'interesse