

## La integridad científica y la comunicación selectiva de los resultados de los ensayos clínicos

### *Scientific integrity and selective outcome reporting in clinical trials*

Rafael Dal-Ré

Unidad de Epidemiología, Instituto de Investigación Sanitaria-Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

#### Resumen

Cuando se produce la publicación selectiva de resultados de los ensayos clínicos se está vulnerando la integridad científica que todo proyecto de investigación debe cumplir. Este artículo aborda los aspectos más importantes sobre este problema, y describe -aportando datos recientes- la situación actual de los tres métodos que se han propuesto para prevenirlo (o, al menos, minimizarlo): el registro prospectivo de los ensayos clínicos, la publicación de los resultados que se hayan obtenido y el libre acceso a los datos individuales anonimizados de los participantes de los ensayos clínicos por parte de terceros.

**Palabras clave:** Publicación selectiva de resultados, Ensayo clínico, Integridad científica, Mala conducta científica, Bioética.

#### Abstract

With selective publication of outcomes of clinical trials, the needed research integrity that any research project must comply with is breached. In this article, the most important features of this problem are revised, and the current situation -providing recent data- of the three proposed methods to prevent (or, at least, minimize) it is described: prospective registration of clinical trials, publication of the results obtained and free access to anonymized individual clinical trial participant data by third parties.

**Key words:** Selective outcome reporting, Clinical trials, Scientific integrity, Scientific misconduct, Bioethics.

## Introducción

Hace unos años, Fiona Godlee, directora del *BMJ*, publicó un artículo con un título más que explícito “La mala conducta científica está extendida y daña a los pacientes” (Godlee, 2012) en el que se ocupaba, entre otros aspectos, de señalar dos de los problemas más importantes de la investigación médica: el sesgo de publicación y el sesgo de publicación selectiva de los resultados de las investigaciones. Estos sesgos adquieren una especial relevancia cuando el estudio en cuestión es un ensayo clínico. El primer sesgo acontece cuando los investigadores no publican un ensayo que, generalmente, ha dado lugar a resultados negativos: los resultados no son los esperados y no muestran significación estadística. El segundo ocurre cuando los investigadores publican los resultados que han mostrado significación estadística y omiten los que no la alcanzaron. Estos dos sesgos dan lugar a que en muchas ocasiones los médicos tengan acceso a unos datos sesgados y, por tanto, puede conducirles a tomar decisiones clínicas incorrectas. Esto puede ser más grave cuando la fuente de información del clínico es una revisión sistemática que solo ha tenido en cuenta los datos publicados, muchos de los cuales están sesgados: el resultado final es que la eficacia de la intervención objeto del estudio se ve sobrevalorada, mientras que el perfil de las reacciones adversas resulta infravalorado. Así, un análisis de una cohorte de revisiones sistemáticas puso números a este hecho: se objetivó sesgo de publicación selectiva en las variables principales de eficacia en un 31% de los ensayos incluidos en revisiones sistemáticas (Kirkham y cols., 2010), mientras que esto ocurrió en el 47-76% de las variables de seguridad (Saini y cols., 2014). Con estas cifras, no extraña que haya una preocupación generalizada sobre la fiabilidad de los resultados de los ensayos que se publican incluso en las revistas más prestigiosas. Y como se verá a continuación, quienes debieran poner más empeño en evitar el sesgo de publicación selectiva, los directores de las revistas, no proporcionan los medios necesarios para lograrlo.

La publicación selectiva de los resultados de los ensayos clínicos contribuye a que la eficacia de las intervenciones se sobrevalore, mientras que el perfil de las reacciones adversas se infravalore.

## Principios de la integridad científica y comunicación de los resultados de los ensayos clínicos

El Código Europeo de Conducta de Integridad Científica entiende que la publicación selectiva de resultados de un ensayo clínico es una ‘falsificación’ y, por tanto, es un tipo de mala conducta científica (*scientific misconduct*) (ALLEA, 2017). Así, define ‘falsificación’ como la manipulación de los materiales, equipo o procesos de la investigación o cambiar, omitir o suprimir datos o resultados sin justificación. Queda claro que la publicación selectiva de resultados de un ensayo clínico es una forma de “cambiar u omitir o suprimir datos o resultados”.

La publicación voluntaria y selectiva de resultados es una forma de falsificación, pues cambia u omite datos o resultados.

Entre los principios de la integridad de la investigación, el Código señala dos que son de aplicación al tema que nos ocupa: el primero es el de ‘honestidad’, por el que el investigador debe informar de “forma transparente, justa, completa y no sesgada” la investigación; el segundo es el de “rendición de cuentas” de la investigación desde la concepción de la idea hasta la publicación. Por último, cuando el Código se refiere a las Buenas Prácticas de la Investigación, en el apartado de la ‘Publicación y diseminación’ señala que el trabajo debe hacerse disponible a terceros de forma “puntual, abierta, transparente y exacta” (ALLEA, 2017). En la publicación selectiva de los resultados de los ensayos clínicos, los investigadores no informan de forma exacta y transparente, y no comunican los resultados de forma completa y no sesgada. Todo esto es más grave, por las consecuencias que pudieran derivarse en el cuidado de los pacientes, cuando las variables cuyos resultados se omiten son las principales de eficacia (o seguridad) que son las que principalmente han sido objeto de análisis por muchos autores en este siglo.

### Cómo prevenir la aparición del sesgo de publicación selectiva de los resultados

Desde hace décadas se conoce la existencia de los dos tipos de sesgos antes mencionados. El de la publicación selectiva de los resultados de los ensayos clínicos está muy bien caracterizado y, de hecho, se le considera como un error sistémico, por cuanto afecta tanto a ensayos promovidos por entidades privadas (v.g., la industria farmacéutica) como por instituciones públicas (Chan, 2008).

La mejor manera de prevenir este tipo de sesgo es, primero, obligar a que *todos* los ensayos clínicos se registren -antes de incluir el primer participante- en una base de datos de acceso libre y gratuito, y segundo, que *todos* los resultados de los ensayos se publiquen o se hagan públicos. La obligatoriedad de registrar los ensayos en un registro la inició el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE), que la exigió a partir de 2005 si los investigadores querían ver los resultados de sus ensayos publicados en las revistas que pertenecen al ICMJE (de Angelis y cols., 2004). Luego lo solicitaron o exigieron la Organización Mundial de la Salud (2006), la Agencia de Medicamentos y Alimentos de los EEUU (FDA) (2007), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (2008) y la Asociación Médica Mundial a través de la Declaración de Helsinki (2008). En la tabla 1 se recogen algunos de los registros de los países occidentales. El más completo es el de los EEUU que, además, tiene más estudios registrados que todos los demás registros juntos. Hay que señalar que muchos ensayos están registrados en más de un registro. Así, un ensayo clínico con medicamentos que se realiza en España y en los EEUU, estará registrado por imperativo legal en los registros de la Unión Europea, España y los EEUU. Además, hay que mencionar que la Plataforma Internacional de Registros de Ensayos Clínicos de la OMS (ICTRP) (WHO) incluye registros promovidos por ésta en países en desarrollo como, por ejemplo, los de China, Cuba, India, Irán, Sri Lanka, Sudáfrica y Tailandia. Todos los registros incluidos

Las regulaciones obligan a los investigadores a registrar y publicar los resultados de ensayos que se realizan con medicamentos; esto no ocurre con los ensayos con intervenciones no reguladas como la psicoterapia, la fisioterapia o la cirugía.

en el ICTRP informan de, al menos, 20 elementos de información, en la lengua nacional y en inglés, que constituyen la información mínima que exige la OMS (Tabla 2).

En cuanto al requerimiento de publicar (o hacer públicos, por ejemplo, en uno de los registros antes mencionados) los resultados de los ensayos, la Declaración de Helsinki fue la pionera en 2000, y no se incluyó en las regulaciones de la FDA y la EMA hasta 2007 y 2008, respectivamente. Por último, la EMA publicó la regulación por la que se comprometió a que hubiera libre acceso al Informe de Estudio Clínico (*Clinical Study Report*) de cualquier ensayo que pertenezca al dossier de registro de cualquier medicamento presentado a la EMA desde enero de 2015 (EMA, 2014).

La Declaración de Helsinki obliga a los médicos a registrar y publicar todos los ensayos clínicos en los que participen.

Las regulaciones estadounidense y europea de registro de ensayos y publicación de los resultados presentaban ciertas excepciones (v.g., ensayos de fase 1) que se han modificado, en el caso de la

europea, posteriormente. Es importante subrayar que las regulaciones mencionadas se refieren a los ensayos clínicos con medicamentos (y, además, de productos sanitarios en los EEUU), no a los realizados con otro tipo de intervenciones; que la Declaración de Helsinki, que se refiere a ensayos con cualquier tipo de intervención, solo es exigible a los médicos, no siéndolo al resto de investigadores; y que, eso sí, la exigencia del ICMJE afecta a todos los ensayos, sin que importe la cualificación profesional de los investigadores ni el tipo de intervención en estudio.

Así las cosas, en teoría, todos los ensayos con medicamentos deberían ser registrados y al publicarlos deberían informar de los resultados de todas las variables de eficacia y seguridad registradas. Sin embargo, todos los ensayos clínicos realizados con intervenciones no reguladas (v.g., cirugía, fisioterapia, psicoterapia) no tienen obligación legal de ser registrados y publicados, por lo que acabarán dependiendo de la voluntad de los investigadores o de la exigencia de las revistas donde se publiquen (Dal-Ré y cols., 2015). Una excepción a esta regla general es la que ocurre en los EEUU, en donde todos los ensayos financiados por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) deberán ser registrados y publicados a partir de enero de 2017, sin que importe el tipo de intervención en estudio (National Institutes of Health, 2016). A la espera de ver el efecto de esta normativa americana y de ver si otros financiadores públicos o privados hacen lo mismo, es pertinente preguntarse: ¿Cuál es el panorama que nos muestran los datos empíricos en relación al registro y publicación de los resultados de los ensayos clínicos?

### Situación actual sobre el registro de los ensayos clínicos

El registro de los ensayos clínicos es una obligación reguladora para los que tienen como objetivo evaluar medicamentos y productos sanitarios, y para la OMS (WHO) y la Asociación Médica Mundial (WMA) una obligación ética y científica para todos los ensayos, sin que importe el tipo de intervención que evalúan. Un estudio en 191 ensayos clínicos en cardiología mostró que los ensayos que publican los resultados de

las variables principales tal y como se registraron prospectivamente tienen una menor tasa de resultados positivos que los que publican resultados de variables principales registradas de forma diferente o no registradas (Edmin y cols., 2015). Esto, sin embargo, no fue confirmado en un análisis de 1122 ensayos clínicos de diversas especialidades (Odutayo y cols., 2017). A pesar de que el registro prospectivo de los ensayos es requerido por muchas revistas, -además de las 13 que son miembros del ICMJE, más de 400 revistas se han adherido a sus recomendaciones-, la tasa de ensayos que se registra antes de su inicio es mucho más baja de la deseable: aproximadamente, el 50% de los ensayos se registra de forma retrospectiva (Viergever y cols., 2014).

Se han llevado a cabo multitud de estudios que demuestran que este hecho ocurre en todo tipo de revistas, de bajo o alto impacto, de medicina general o cirugía, o de cualquier especialidad. Baste mencionar aquí unos ejemplos muy demostrativos de análisis recientes que, por tanto, evaluaron el eventual registro de los ensayos, varios años después de que se requiriese. Así, de los 144 ensayos clínicos publicados entre enero y junio de 2014 en las seis revistas más importantes de medicina general (*New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *JAMA*, *BMJ*, *Annals of Internal Medicine* y *PLOS Medicine*) y todas miembros del ICMJE, el 28% fueron registrados de forma retrospectiva (Dal-Ré y cols., 2016). Un estudio de 246 ensayos publicados entre 2009 y 2010 en las diez revistas de mayor impacto de cirugía, mostró que sólo el 44% fueron registrados prospectivamente (Killen y cols., 2014). En ensayos clínicos publicados en revistas de especialidad, entre los 201 ensayos publicados en 2013 en las cinco revistas de más impacto de anestesiología, solo el 36% fueron registrados antes de su inicio (De Oliveira y cols., 2014); en las cinco revistas de mayor factor impacto de psiquiatría se publicaron 181 ensayos entre 2009 y 2013, de los que solo el 33% fueron registrados prospectivamente (Scott y cols., 2015).

El registro de los ensayos clínicos con medicamentos debe hacerse antes de su inicio, en un registro de acceso libre y gratuito.

Se ha estimado que aproximadamente el 40% de los ensayos publicados (Dal-Ré y cols., 2015), y el 43% de los registrados (Viergever y cols., 2014) pertenecen a ensayos que evalúan intervenciones no reguladas. Podría pensarse que los investigadores de este tipo de ensayos los registrarían adecuadamente si pretendiesen publicar los resultados en revistas que pertenezcan al ICMJE -o que se hayan adherido a sus recomendaciones-; esto, sin embargo, no siempre es así y, de hecho, no impide que se publiquen muchos ensayos registrados retrospectivamente: hasta el 42% de los ensayos de intervenciones no reguladas publicados en el primer semestre de 2014 en las seis mejores revistas de medicina general fueron registrados retrospectivamente (Dal-Ré y cols., 2016). Es llamativo observar que las propias revistas que exigieron el registro prospectivo de todo ensayo a partir de 2005, dejen de cumplir su propio requerimiento en 4 de cada 10 casos cuando de ensayos con intervenciones no reguladas se trata.

Un problema que va mejorando paulatinamente es el de la calidad de los datos que se incluyen en los registros. La OMS requiere que, al menos, se incluyan 20 tipos de datos del ensayo clínico (Tabla 2), de forma que el lector pueda disponer de los datos

mínimos que le permitan conocer, entre otros, el diseño, las variables de evaluación, la persona de contacto, el promotor y, en fin, en dónde se llevará a cabo. Pues bien, a través del ICTRP, y analizando ensayos de 13 registros, solo se informaba de forma completa de los grupos de intervención del ensayo y de las variables primarias de evaluación en el 52% y 58%, respectivamente. También se observó que el 86% facilitaba el nombre de la persona de contacto, aunque solo un 73% facilitaban el correo electrónico o el teléfono. Este detalle es importante por cuanto uno de los objetivos de todo registro debe ser facilitar el contacto entre los pacientes y los investigadores de todo ensayo clínico registrado (Viergever y cols., 2014).

Por último, merece la pena mencionar que el registro de ensayos clínicos no ha hecho sino aumentar de forma sostenida desde principios del siglo XXI. Así, en la base de datos ICTRP (WHO), se pasó de registrar 3.294 nuevos ensayos en 2004 a 23.384 en 2013; en estos nueve años se quintuplicó el número de ensayos registrados hasta alcanzar más de 186.000 en diciembre de 2013 (Viergever y Li, 2015).

### Situación actual sobre la publicación selectiva de resultados de los ensayos clínicos

Son muchos los estudios que han evaluado qué discrepancias publican los investigadores con respecto de los resultados obtenidos en las variables de evaluación y que incluyeron en un registro público (o en el protocolo que evaluó el correspondiente comité de ética de la investigación).

La importancia de la comunicación selectiva de resultados en los ensayos clínicos

Se ha comprobado que, al menos, una variable principal de evaluación fue cambiada, introducida u omitida en el 31% de los artículos que informaban de los resultados de ensayos clínicos.

quedó cuantificada en una reciente revisión sistemática publicada por Jones y cols. (2015) en la que se objetivó que la mediana de ensayos con discrepancias (omisión, introducción, modificación) entre la variable principal publicada y la registrada fue del 31%; esta subía al 41% cuando se analizaron solo los ensayos que habían sido prospectivamente

registrados. Volviendo a la definición de 'falsificación' a la que antes se aludía (ALLEA, 2017), se puede afirmar que el 31% de los artículos que informan de los resultados de los ensayos clínicos contienen información falsa y, por tanto, constituyen un fraude en los casos en que hubo intención de engañar. Por ello, en principio se puede pensar que los investigadores que firman esos artículos han cometido una de las modalidades de mala conducta científica, de falta de integridad científica. Se podrá argumentar que en muchos casos esto habrá ocurrido por error, por descuido en la redacción del manuscrito, por falta de espacio según las exigencias

Compañías biofarmacéuticas y fundaciones filantrópicas permiten el acceso a los datos individuales anonimizados de los participantes de los ensayos clínicos que promueven.

de la revista, por desviación adecuada del análisis previsto -como ocurre, por ejemplo, cuando lo solicita un revisor o el director de la revista-, o por desconocimiento de la importancia que supone cumplir el protocolo del ensayo en todos sus términos -a no

ser que se justifiquen los cambios en el manuscrito-. Admitido esto, no es menos cierto que en otros muchos casos los investigadores omitieron, añadieron o cambiaron una variable principal de evaluación por el mero hecho de hacer más atractivo el resultado y entender que así tendrían más posibilidades de publicarlo. Esto, sin embargo, no se sustenta con datos empíricos. Un estudio realizado en revistas de alto impacto demostró que se publicó el 79% de los manuscritos con discrepancias en las variables de evaluación frente al 71% de los que no presentaban discrepancia alguna (van Lent y cols., 2015).

En la tabla 3 se resumen las discrepancias potenciales entre las variables de evaluación incluidas en el registro y en el artículo que describe los resultados del ensayo clínico. Hay que resaltar que cambiar las variables de evaluación o el tipo de análisis a lo largo de la realización del ensayo, cuando se están analizando los datos o si un revisor del manuscrito lo solicita, no es malo en sí mismo. Sí lo es no informar al equipo editorial, a los revisores y, posteriormente, a los lectores: las razones de todo cambio deben ser expuestas en el artículo publicado (Altman y cols., 2017; Ioannidis y cols., 2017). Solicitar esto no es algo innovador: desde 2010 los estándares internacionales de comunicación de resultados de los ensayos clínicos (CONSORT, 2010) requieren que los investigadores informen de los cambios en los métodos (v.g., criterios de elegibilidad) y en las variables de evaluación -y que informen de las razones- que pudieran haber ocurrido después de que el ensayo se hubiese iniciado.

Las discrepancias que se observan entre la información que aparece publicada y la que se incluyó en el registro o en el protocolo del ensayo clínico pueden afectar a cualquier variable o análisis. En un estudio en 19 revistas de alto impacto (factor de impacto  $\geq 10$ ), en el que el 55% de los artículos se habían publicado en las tres revistas más importantes de medicina general (*New England Journal of Medicine*, *Lancet* y *JAMA*), solo el 52% de las variables principales de eficacia presentaban

El Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas propuso en enero de 2016 un borrador sobre el acceso libre a los datos individuales anonimizados de los participantes de los ensayos clínicos, que no se ha publicado todavía en su versión definitiva.

resultados idénticos a los que se informaban en el registro (Becker y cols., 2014). En cuanto a las variables de seguridad, se ha visto que el 87% de

los ensayos comunican más acontecimientos adversos graves en el registro que en los artículos, y que en el 28% de los artículos el número de fallecimientos acontecidos en los ensayos no coincide con el informado en los registros (Hartung y cols., 2014). Por otra parte, un estudio mostró que cuando se compararon los protocolos con los artículos publicados, mientras solo el 28% de los protocolos mencionaban que iban a realizar análisis de subgrupos de pacientes, se informaba de este tipo de análisis en el 48% de los artículos; del mismo modo, en el 33% de los artículos se mencionaba que los análisis de subgrupos habían sido planeados desde el inicio del ensayo, algo que no se observó al revisar el 35% de los correspondientes protocolos (DISCO Study Group, 2014).

Queda claro, por tanto, que el hecho de no registrar prospectivamente los ensayos es un tema de preocupación por cuanto favorece la publicación selectiva de los resultados. Esto, sin embargo, puede pasar desapercibido si los investigadores

cambian las variables de evaluación antes de registrar el ensayo de forma retrospectiva. Esto se ha visto que pudiera haber ocurrido en el 8% de los ensayos publicados en 2014 en las seis revistas más importantes de medicina general, por cuanto los ensayos fueron registrados después de que la variable principal de evaluación pudiese haber sido evaluada en un número suficiente de participantes que hubiese permitido realizar un análisis intermedio y, a partir de sus resultados, cambiar la variable de evaluación (Dal-Ré y cols., 2016). Si esto ha ocurrido en las seis revistas de más prestigio, se ha de esperar que este hecho sea más frecuente en el resto de revistas con un proceso de revisión de los manuscritos menos estricto.

### Cómo se puede prevenir la publicación selectiva de los resultados de los ensayos clínicos

Descrito por primera vez el problema del sesgo de publicación de resultados hace ya más de tres décadas, es difícil imaginar por qué no se han tomado las medidas adecuadas para, si no prevenirlo del todo, sí, desde luego, minimizarlo. Ya se ha visto que si registrar prospectivamente los ensayos clínicos y publicar sus resultados (o hacerlos públicos) son los dos mecanismos necesarios para limitar el sesgo de publicación, no son, sin embargo, suficientes. Sigue habiendo muchos investigadores médicos que no registran sus ensayos con medicamentos o lo hacen de forma retrospectiva -a pesar de estar obligados por las regulaciones de la EMA y FDA y, éticamente, por la Declaración de Helsinki-. La situación es todavía peor cuando los ensayos clínicos evalúan intervenciones no reguladas (v.g., fisioterapia, cirugía, psicoterapia), que no están sujetas a normativas legales y, en el caso de investigadores no médicos, ni siquiera a los dictados éticos de la Declaración de Helsinki. En general, se puede decir que la solución pasa por aumentar la transparencia de los ensayos clínicos, aunque, como se verá más adelante, no es suficiente para evitar la publicación selectiva de resultados.

Hace ya unos años que varias revistas de prestigio como *BMJ* y *PLOS Medicine* exigen que los investigadores que quieran publicar los resultados de sus ensayos clínicos pongan los datos individuales anonimizados de los participantes a disposición de otros investigadores que quieran confirmar los resultados publicados o realizar otros tipos de análisis. Este requerimiento también es exigido por fundaciones filantrópicas, como la Fundación Bill y Melinda Gates que, desde comienzos de 2017, exige que los datos individuales se hagan públicos -sin limitación alguna- a la vez que se publican los resultados de los ensayos clínicos (u otro tipo de investigación) (van Noorden, 2017). Lo mismo han hecho muchas empresas biofarmacéuticas que, desde hace unos 4 o 5 años, entregan a los investigadores los datos individuales anonimizados de los participantes de sus ensayos, una vez que el protocolo del estudio haya superado un proceso de evaluación por un comité externo a la compañía propietaria de los datos (Strom y cols., 2016). Esta medida también puede contribuir a que disminuya el sesgo de publicación de resultados.

Gracias al empuje de la opinión pública -dirigida esencialmente a través de la campaña ALL Trials iniciada en 2013 en Reino Unido, y a la que nos hemos sumado más de 90.000 personas y más de 700 instituciones, y a la Sra. Emily O'Reilly,



entonces Defensora del Ciudadano de la Unión Europea-, la EMA cambió de actitud y se comprometió a que a partir de 2015 haría públicos los Informes de Estudios Clínicos (*Clinical Study Reports*). Estos son unos documentos que contienen toda la información relativa a cada ensayo clínico (incluidos el protocolo y análisis estadístico completo) que el promotor del ensayo envía a la EMA y que puede llegar a tener varios miles de páginas. Sin embargo, todavía queda por ver cuándo dará acceso a los datos individuales anonimizados de los participantes en los ensayos clínicos, algo a lo que también se comprometió (EMA, 2013; EMA, 2016). Mientras la FDA decide qué actitud tomará, el Instituto de Medicina de los EEUU publicó un documento con un título pleno de mensajes “Compartir datos de los ensayos clínicos. Maximizar beneficios, minimizar riesgos” y en el que se aboga porque compartir los datos de los ensayos clínicos sea la norma. En este documento, se repasan de forma pormenorizada todos los aspectos que hay que tener presentes para poner en práctica el objetivo de compartir los datos de los participantes en los ensayos clínicos (IOM, 2015).

Para completar la descripción de organismos o instituciones que están promoviendo el que los datos anonimizados de los participantes en los ensayos clínicos puedan estar disponibles para terceros, hay que mencionar que el ICMJE publicó a comienzos de 2016 el borrador de su propuesta (Taichman y cols., 2016). El ICMJE solicitó comentarios sobre cuatro aspectos específicos de su propuesta: sobre el requisito de compartir los datos (estos serían todos los necesarios para poder replicar las observaciones que se publiquen en el artículo o como material suplementario); acerca de que se debía dejar acceso libre a esos datos antes de transcurridos 6 meses después de la publicación de los resultados; sobre la necesidad de que los autores

La única medida a largo plazo que permitiría evitar la comunicación selectiva de resultados es la educación en los valores de la integridad científica de todos los profesionales sanitarios que participan en los ensayos clínicos.

incluyan un plan de cómo compartir los datos en el momento de registrar el ensayo antes de su inicio; y, en fin, acerca de que los autores de los análisis

secundarios (los que se realizan aprovechando los datos anonimizados recogidos por los investigadores del ensayo) informen correctamente del origen de los datos, para que los investigadores del ensayo obtengan el crédito que merecen -además, de solicitar ideas de cómo otorgar crédito académico a los investigadores del ensayo cuyos datos fueran objeto de análisis secundarios-. Hubo 320 comentarios procedentes de todo tipo de personas y grupos interesados en este tema, entre ellos, de profesores universitarios, investigadores clínicos, promotores de ensayos, financiadores, asociaciones profesionales, grupos colaborativos de investigación, bibliotecarios, editoriales médicas, y pacientes (ICMJE, 2016).

Ha pasado más de un año y medio desde que se publicara el borrador de la propuesta del ICMJE sobre el requerimiento de compartir los datos de los participantes en los ensayos clínicos, sin que se hayan tenido más noticias. Sin embargo, han ocurrido dos hechos que quizás puedan explicar -al menos, en parte- el porqué de este prolongado silencio, después de la enorme expectación suscitada por la publicación del borrador de la propuesta. Ambos hechos tienen como protagonistas a los directores de las dos revistas más importantes de medicina general, ambas miembros fundadores del

ICMJE: Jeffrey Drazen de *New England Journal of Medicine* y Richard Horton de *The Lancet*.

Siete días antes de que *New England Journal of Medicine* publicase el borrador de propuesta del ICMJE, Drazen publicó un editorial que contradecía uno de los aspectos clave de la propuesta. Mientras esta no pone límites a cómo compartir los datos anonimizados, Drazen entiende que esto solo se puede hacer si los investigadores del ensayo y los que quieren realizar el análisis secundario trabajan coordinadamente: a esta colaboración la denomina “simbiótica”. A los investigadores que realizan el análisis secundario a espaldas de los investigadores que obtuvieron los datos del ensayo, los denomina “parásitos”. He relatado la historia de lo que ocurrió tras la publicación de este editorial de Drazen en otro lugar (Dal-Ré, 2017), pero baste decir aquí que la línea editorial de *New England Journal of Medicine* no ha variado y que ha publicado ya varios análisis secundarios de tipo “simbiótico”. Así pues, en el seno del propio ICMJE hay, al menos, una revista que discrepa, en relación al borrador de la propuesta, de cómo se deben compartir los datos individuales anonimizados de los participantes en los ensayos clínicos. Es relevante señalar que, en la colaboración “simbiótica” se ha propuesto recientemente la creación de una nueva figura, el “autor de los datos”: así, cuando se publique una investigación secundaria, además del autor propiamente dicho, en el artículo aparecerá el “autor de los datos” de forma que éste pueda tener el crédito que merece por ser quien recogió los datos del ensayo clínico (Bierer y cols., 2017).

En septiembre de 2016, Horton publicó un editorial en el que, entre otras cosas, relataba que había recibido dos cartas de dos grupos de investigación -una de investigadores de 6 países en vías de desarrollo y de Reino Unido, y la otra de 228 investigadores de 28 países- quejándose de que el tiempo máximo sugerido de 6 meses entre la publicación de los resultados y la puesta a disposición de terceros de los datos individuales anonimizados de los participantes en el ensayo era demasiado corto. Además, relataba las quejas que se habían manifestado en una reunión ocurrida en Londres, y a la que había asistido Drazen, entre las que se acusó al ICMJE de estar fuera de la realidad con su borrador de propuesta. Horton acababa su artículo afirmando que la propuesta se dirigía hacia el “depósito de cadáveres”, si bien insistía en que debían repensar en cómo pueden las revistas colaborar para fortalecer los sistemas de investigación para mejorar la salud (Horton, 2016).

Así que, en el momento actual, parece que las dos instituciones que manifestaron su interés en que los datos individuales anonimizados de los participantes en los ensayos clínicos se hagan públicos, la EMA y el ICMJE, tienen estas decisiones en suspenso. Malas noticias, sin duda, para quienes pensamos que la transparencia debe ser máxima en el diseño, realización y comunicación de los resultados de los ensayos clínicos, sobre todo, cuando muchas compañías biofarmacéuticas los facilitan, y para quienes trabajan con financiación de la Fundación Bill y Melinda Gates, que desde enero de 2017 no podían publicar sus trabajos en revistas que, como *Science* y *Nature*, no permiten que se publiquen en abierto los resultados de los ensayos clínicos ni el acceso libre a los datos de forma simultánea (van Noorden, 2017). Sin embargo, en muy pocas semanas, en febrero de 2017, *Science* (y otras revistas del grupo) llegó a un acuerdo con la Fundación Bill y Melinda Gates para que se publicasen en abierto

los trabajos financiados por esta fundación, tras el pago de 100.000 dólares americanos (Chawla, 2017). Es probable que un acuerdo similar se alcance con el grupo *Nature*.

Mientras los distintos agentes con diferentes tipos de intereses en el acceso a los datos individuales anonimizados de los participantes de los ensayos clínicos han ido tomando sus decisiones, esta forma de pensar ha llegado al más alto nivel político en el orden mundial. Así, el documento del Alto Comité sobre Acceso a Medicinas del Secretario General de Naciones Unidas recoge que los gobiernos deben requerir que todos los datos individuales anonimizados de los participantes de ensayos clínicos -se hayan o no concluido, con resultados positivos, inconcluyentes, neutros o negativos- se hagan públicos (The United Nations Secretary General, 2016). Todavía faltará tiempo para que esto sea una realidad, pero no deja de ser llamativo que, en un documento que trata sobre el acceso de las poblaciones del mundo a los medicamentos, se deslice una declaración tan contundente como detallada sobre el acceso a los datos de todos los ensayos clínicos.

### **¿Hay alguna solución a la comunicación selectiva de los resultados de los ensayos clínicos?**

Los hechos antes mencionados relativos al acceso de los datos individuales anonimizados de los participantes, ¿qué repercusión pueden tener para el clínico y el paciente? La verdad es que es difícil de valorar, pero, probablemente, tienen poca repercusión desde los dos aspectos clave: la importancia intrínseca y la relevancia temporal. Respecto de la primera, ya se ha visto cómo hay investigadores a quienes no les importa que se les pueda señalar como autores de falsificación en los datos publicados -algo siempre improbable, pues son muy pocos los ensayos a los que se somete a escrutinio por terceros-. Hay investigadores a quienes el hecho de que otros investigadores comparen lo que publican con lo que manifestaron que iban a evaluar en el protocolo del ensayo o en el registro, no les impide publicar lo que quieren, sin que les importe que el resultado (por desidia o por intención) sea un artículo sesgado. Parece que lo importante para estos investigadores es publicar; el qué publican tiene menos importancia. Desgraciadamente hay que esperar que muchos de estos investigadores no cambiarían de comportamiento si tuvieran que permitir compartir los datos individuales anonimizados de los participantes de sus ensayos clínicos. Respecto de la segunda, es evidente que la propuesta del ICMJE empezaría a dar sus frutos varios años después de la eventual publicación del texto definitivo. Téngase en cuenta que en el borrador de la propuesta se especificaba que entraría en vigor un año después de su publicación; añádase el tiempo de realización de los ensayos y se acaba con que transcurrirían varios años antes de ver publicados los resultados del primer ensayo clínico realizado bajo las exigencias del requerimiento del ICMJE.

Ahora bien, lo verdaderamente importante para clínicos y pacientes es que se ataje de una vez por todas el sesgo en la publicación de los resultados de los ensayos clínicos. ¿De qué sirve situarnos en un escenario en el que todos los ensayos clínicos fuesen registrados prospectiva y correctamente y en el que sus datos individuales anonimizados fuesen accesibles a terceros, si cierto porcentaje de los artículos

presentaran publicación selectiva de los resultados? No nos engañemos: es evidente que solo una minoría de ensayos clínicos serían escrutados por investigadores comparando los resultados publicados con las variables que se registraron o se especificaron en el protocolo. Desde luego, así lo sugiere un análisis sobre los 3.255 ensayos clínicos de 14 compañías farmacéuticas de los que se pueden solicitar los datos individuales anonimizados de los participantes: a lo largo de unos 3 años, solo se firmaron 113 acuerdos de cesión de datos, involucrando 505 (16% de los 3255) ensayos clínicos, y en donde lo más frecuente fue realizar análisis secundarios de los efectos terapéuticos (44% de los 113), y análisis de la propia enfermedad (27% de los 113) (Navar y cols., 2016). Por tanto, los resultados publicados sesgados de los ensayos podrán tener sus efectos en la práctica clínica, bien por su lectura directa, bien porque pasen a formar parte de revisiones sistemáticas. Este es el verdadero problema práctico: ¿cómo prevenir que se publiquen artículos con sesgo de publicación en los resultados?

La solución es multifacética y, desde mi punto de vista, requeriría el cumplimiento de los siguientes elementos:

- a) Los pacientes y profesionales sanitarios deben tener acceso fácil, libre y gratuito a la información adecuada, antes, durante y después de concluido el ensayo clínico, por tanto
- b) Todos los ensayos de intervenciones reguladas y no reguladas deben registrarse prospectiva y correctamente y publicarse todos sus resultados.
- c) Las revistas médicas y científicas deben implementar controles de calidad adecuados que prevengan el sesgo de publicación en los artículos.
- d) Todos los profesionales involucrados en la investigación clínica deben interiorizar que compartir los datos individuales anonimizados de los participantes de los ensayos clínicos sea la norma.
- e) Educar a los profesionales sanitarios involucrados en los ensayos clínicos en los valores de la integridad científica.

Sin duda el punto más importante es el último, el relativo a la educación de los profesionales sanitarios. También es el más difícil, por cuanto hay muchos profesionales que todavía no están convencidos de la necesidad de mantener unos estándares máximos de integridad científica, por lo que los investigadores jóvenes que se formen con ellos recibirán, por acción u omisión, una preparación inadecuada que perpetuará la situación actual. Además de ser difícil, educar requiere tiempo, y que sus efectos se noten de forma significativa, mucho más tiempo.

Así que mientras todo esto ocurre, si es que acaba por acontecer, se ha propuesto un mecanismo de control de calidad que pudiera traer beneficios en un relativamente corto período de tiempo, aunque requeriría la actuación de muchas personas y que se implementase en una mayoría de revistas médicas. Durante 4 meses de 2015-2016, un grupo de investigadores y estudiantes británicos (proyecto COMPare) (Goldacre y cols., 2016) realizó un control de calidad post-publicación, sometiendo a escrutinio a los 67 ensayos clínicos publicados en las cinco grandes revistas de medicina general:

*New England Journal of Medicine, Lancet, JAMA, BMJ y Annals of Internal Medicine.* En solo 9 ensayos (13%) todos los resultados publicados coincidían exactamente con las variables primarias y secundarias incluidas en el protocolo o en el registro del ensayo. De hecho, de media cada ensayo informó solo del 58% de las variables de evaluación pre-especificadas, pero añadió 5,3 variables nuevas, no pre-especificadas. Pues bien, lo que se ha propuesto es que este control de calidad post-publicación se haga antes de publicar los resultados del ensayo, durante el proceso de revisión por expertos que todas las revistas llevan a cabo con los manuscritos que les interesa publicar. Este escrutinio permitiría al equipo editorial de la revista requerir la información necesaria de los autores del manuscrito para asegurar que no se publicará información selectiva alguna y que, si se hiciera, se explicaría adecuadamente a los lectores. La originalidad de la propuesta consiste en proponer que sean grupos externos, como COMPare, mixtos de investigadores y estudiantes, pertenecientes a universidades, centros de investigación, sociedades profesionales, etc. quienes realicen la comprobación entre la información de los manuscritos y la de los registros y/o protocolos (Ioannidis y cols., 2017). Es todavía pronto para saber si esta propuesta tendrá alguna acogida en el ICMJE y revistas de prestigio. Si no fuese así, y si los equipos editoriales de las revistas siguen sin implementar controles de calidad, seguiremos leyendo artículos con sesgos en los resultados sin que los lectores podamos saberlo ni sospecharlo, pues prácticamente nadie tiene tiempo para comparar lo que lee en el artículo con lo que aparece en el registro del ensayo (o en el protocolo del ensayo, si es que tiene acceso a él).

**Tabla 1.** - Algunos registros públicos y de acceso libre disponibles en los países occidentales

Registro y portal de acceso	País/Región	Pertenece a la Plataforma de registros de la OMS <sup>(a)</sup>	Es aceptable por el ICMJE <sup>(b)</sup>	Número de estudios registrados <sup>(c)</sup>	Tipo de estudios que contiene <sup>(d)</sup>
ANZCTR <a href="http://www.anzctr.org.au/">http://www.anzctr.org.au/</a>	Australia y Nueva Zelanda	Sí	Sí	19.925	Ensayos clínicos y estudios observacionales de todo tipo de intervenciones
DRKS <a href="http://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/">http://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/</a>	Alemania	Sí	No	5.788	Ensayos clínicos y estudios observacionales de todo tipo de intervenciones
NTR <a href="http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp">http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp</a>	Holanda	Sí	Sí	6.071	Ensayos clínicos y estudios observacionales de todo tipo de intervenciones
ISRCTN <a href="http://www.isrctn.com/">http://www.isrctn.com/</a>	Reino Unido	Sí	Sí	15.785	Ensayos clínicos y estudios observacionales de todo tipo de intervenciones
REec <a href="https://reec.aemps.es/reec/public/web.html">https://reec.aemps.es/reec/public/web.html</a>	España	No	No	2.811	Ensayos clínicos con medicamentos
ClinicalTrials.gov <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	EEUU	No (d)	Sí	244.622	Ensayos clínicos y estudios observacionales de todo tipo de intervenciones
EU-CTR <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	Unión Europea	Sí	Sí	30.344	Ensayos clínicos con medicamentos

(a) Cumplen unos requisitos mínimos exigidos por la OMS; (b) Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas; (c) El 16 de mayo de 2017; (d) Pero la OMS lo acepta como registro válido

**Tabla 2.-** Serie de datos del registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (ICRTP). Datos imprescindibles para el correcto registro (WHO).

<i>Serie de datos (elementos de información)</i>	<i>Comentarios</i>
1.Registro primario y número de identificación del ensayo	
2.Fecha de inscripción en el registro primario	
3.Números de identificación secundarios	
4.Fuentes de apoyo dinerario o en material	Agencia financiadora, fundación, compañía, institución
5.Promotor principal	Responsable de iniciar, gestionar y/o financiar el estudio. Responsable del registro adecuado del ensayo
6.Promotores secundarios	
7.Contacto para preguntas del público	Correo electrónico, teléfono, dirección postal
8.Contacto para preguntas científicas	Investigador principal, o en quien este delegue. En este caso, ambos deben aparecer. Nombres, títulos, afiliaciones, correos electrónicos, teléfonos y direcciones postales
9.Título público	En términos legos
10.Título científico	El que aparece en el protocolo
11.Países en donde se realiza (o se pretende realizar) el reclutamiento	
12.Enfermedades o problemas de salud objeto del estudio	También se debe especificar si son voluntarios sanos
13.Intervenciones	Descripción de las ramas del ensayo y de cada intervención.
14.Criterios de inclusión y exclusión clave	
15.Tipo de estudio	Diseño, enmascaramiento, propósito, etc.
16.Fecha de inclusión del primer participante	Prevista o real
17.Tamaño previsto de la muestra	
18.Estado del reclutamiento	Pendiente; reclutando; suspendido; completado; otro
19.Variable (s) primaria (s)	De cada una, proporcionar nombre, método de evaluación y en qué momento temporal se realizará
20.VARIABLES secundarias clave	De cada una, proporcionar nombre, método de evaluación y en qué momento temporal se realizará

**Tabla 3.-** Discrepancias potenciales en las variables de evaluación entre las incluidas en el registro del ensayo clínico y las publicadas en el artículo (Modificado de Altman y cols, 2017 y de Ioannidis y cols, 2017).

La descripción de las variables en los registros (p.ej. clinicaltrials.gov) no es completa o exacta
Se han añadido, omitido o modificado variables de evaluación después del registro del ensayo, pero antes de romper el enmascaramiento de los datos
Se han añadido, omitido o modificado variables de evaluación siguiendo las recomendaciones de los revisores o del equipo editorial de la revista
Ciertas variables no se comunican o se cambian porque se las considera erróneas, fútiles o redundantes después de romper el enmascaramiento de los datos
Cambio en la importancia de una variable: una secundaria se convierte en primaria, o viceversa
Ciertas variables no se publican porque se pretende publicarlas en artículos secundarios



## Bibliografía

- ALLEA, All European Academies (2017). The European Code of Conduct for Research Integrity. [http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/other/hi/h2020-ethics\\_code-of-conduct\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/other/hi/h2020-ethics_code-of-conduct_en.pdf)
- Altman, Douglas G; Moher, David; Schulz, Kenneth (2017). Harms of outcome switching in reports of randomized trials: CONSORT perspective. *BMJ* 356: j396
- Becker, Jessica E; Krumholz, Harlan M; Ben-Josef, Gal; Ross, Joseph S (2014). Reporting of results in ClinicalTrials.gov and high-impact journals. *JAMA* 311, 1063–1065
- Bierber, Barbara E; Crosas, Mercé; Pierce, Heather H (2017). Data authorship as an incentive to data sharing. *New England Journal of Medicine* 377:402
- Chan, An-Wen (2008). Bias, spin, and misreporting: time for full access to trial protocols and results. *PLoS Med.*5:e230
- Chawla, Dalmeet S (2017). Gates Foundation strikes deal to allow its researchers to publish in Science journals. *ScienceInsider* <http://www.sciencemag.org/news/2017/02/gates-foundation-strikes-deal-allow-its-researchers-publish-science-journals>
- CONSORT 2010. Transparent reporting of trials (2010). <http://www.consort-statement.org/consort-2010>
- Dal-Ré, Rafael; Bracken, Michael B; Ioannidis, John P (2015). Call to improve transparency of trials of non-regulated interventions. *BMJ*. 350:h1323
- Dal-Ré, Rafael; Ross, Joseph S; Marušić, Ana (2016). Compliance with prospective trial registration guidance remained low in high-impact journals and has implications for primary end point reporting. *Journal of Clinical Epidemiology* 75:100-107.
- Dal-Ré, Rafael (2017). Transparencia en los ensayos clínicos y el acceso a los datos individuales anonimizados de los participantes. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* 10: 1-3.
- De Angelis, Catherine; Drazen, Jeffrey M; Frizelle Frank A; Haug, Charlotte; Hoey, John; Horton, Richard; Kotzin, Sheldon; Laine, Christine; Marusic, Ana; Overbeke John PM; Schroeder, T orben; Sox, Harold C; Van Der Weyden, Martin B; International Committee of Medical Journal Editors (2004). Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Annals of Internal Medicine* 141:477-478.
- De Oliveira, Gildasio S Jr; Jung, Michael J; McCarthy, Robert J (2015). Discrepancies between randomized controlled trial registry entries and content

- of corresponding manuscripts reported in anesthesiology journals. *Anesthesia and Analgesia* 121:1030–1033.
- DISCO Study Group (2014). Subgroup analyses in randomised controlled trials: cohort study on trial protocols and journal publications. *BMJ* 349, g4539.
  - Emdin, Connor; Odutayo, Ayodele; Hsiao, Allan; Shakir, Mubeen; Hopewell, Sally; Rahimi, Kazem; Altman, Douglas G (2015). Association of cardiovascular trial registration with positive study findings: epidemiological study of randomized trials (ESORT). *JAMA Internal Medicine* 175:304–307.
  - European Medicines Agency. European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use. 2 October 2014. EMA/240810/2013. Policy/0070. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/10/WC500174796.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/10/WC500174796.pdf)
  - European Medicines Agency. External guidance on the implementation of the European Medicines Agency policy on the publication of clinical data for medicinal products for human use. 2 March 2016. EMA/90915/2016. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2016/03/WC500202621.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/03/WC500202621.pdf)
  - Goldacre, Ben; Drysdale, Henry; Powell-Smith, Anna; Dale, Aaron; Milosevic, Ioan; Slade, Eirion; Hartley, Philip; Marston, Cicely; Mahtani, Kamal; Henerghan, Carl. (2016). The COMPare project. Tracking switched outcomes in clinical trials. <http://compare-trials.org/>
  - Godlee, Fiona (2012). Research misconduct is widespread and harms patients. *BMJ*;344:e14.
  - Hartung, Daniel M; Zarin, Deborah A; Guise, Jean-Marie; McDonagh, Marian; Paynter, Robin; Helfand, Mark (2014). Reporting discrepancies between the ClinicalTrials.gov results database and peer-reviewed publications. *Annals of Internal Medicine* 160, 477–483.
  - Horton, Richard (2016). Offline: Data sharing—why editors may have got it wrong. *Lancet* 388: 1143.
  - ICMJE (2016). Comments on the ICMJE's Proposals for Sharing Clinical Trial Data. <https://forms.acponline.org/icmje-comments?page=1>
  - Institute of Medicine. Committee on strategies for responsible sharing of clinical trial data (2015). *Sharing clinical trial data. Maximizing benefits, minimizing risks.* Washington DC, The National Academies Press.
  - Ioannidis, John PA; Caplan, Arthur L; Dal-Ré, Rafael (2017). Outcome reporting bias in clinical trials: why monitoring matters. *BMJ* 356, j408.
  - Jones, Christopher W; Keil, Lukas G; Holland, Wesley C; Caughey, Melissa C; Platss-Mills, Timothy F (2015). Comparison of registered and published outcomes in randomized controlled trials: a systematic review. *BMC Medicine* 13, 282.
  - Killeen, Shane; Souralious, Panos; Hunter, Ian A; Hartley, John E; Grady, Helen L (2014). Registration rates, adequacy of registration, and a comparison of

- registered and published primary outcomes in randomized controlled trials published in surgery journals. *Annals of Surgery* 259, 193–196.
- Kirkham, Jamie J; Dwan, Kerry M; Altman, Douglas G; Gamble, Carrol; Dodd, Susanna; Smyth, Rebecca; Williamson, Paula R (2010). The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ*. 340, c365.
  - Navar, Ann Marie; Pencina, Michael J; Rymer, Jennifer A; Louzao, Darcy M; Peterson, Eric D (2016). Use of Open Access Platforms for Clinical Trial Data. *JAMA*. 315:1283-1284.
  - National Institutes of Health. NIH Policy on the Dissemination of NIH-Funded Clinical Trial Information. NOT-OD-16-149. September 16, 2016. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-16-149.html>
  - Odutayu, Ayodele; Emdin, Connor A; Hsiao, Allan J; Shakir, Mubeen; Copsey, Bethan; Dutton, Susan; Chiocchia, Virginia; Schluskel, Michael; Dutton, Peter; Roberts, Corran; Altman, Douglas G; Hopewell, Sally (2017). Association between trial registration and positive study findings: cross sectional study (Epidemiological Study of Randomized Trials-ESORT). *BMJ* 356, j917.
  - Saini, Pooja; Loke, Yoon K; Gamble, Carrol; Altman, Douglas G; Williamson, Paula R; Kirkham, Jamie J (2014). Selective reporting bias of harm outcomes within studies: Findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ*. 349, g6501.
  - Scott, Amelia; Rucklidge, Julia J; Mulder, Roger T (2015). Is mandatory prospective trial registration working to prevent publication of unregistered trials and selective outcome reporting? An observational study of five psychiatry journals that mandate prospective clinical trial registration. *PLoS One* 10, e0133718.
  - Strom, Brian L; Buyse, Marc E; Hughes, John; Knoppers, Bartha M (2016). Data Sharing - Is the Juice Worth the Squeeze? *New England Journal of Medicine* 375, 1608-1609.
  - Taichman Darren B, Backus Joyce, Baethge Christopher, Bauchner Howard, Leeuw Peter W, Drazen Jeffrey M, Fletcher John, Frizelle Frank A, Groves Trish, Haileamlak Abraham, James Astrid, Laine Christine, Peiperl Larry, Pinborg Anja, Sahni Peush, Wu Sinan (2016). Sharing clinical trial data. *BMJ*. 532, i255.7.
  - The United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines. Promoting innovation and access to health technologies. (2016) September. <https://static1.squarespace.com/static/562094dee4b0d00c1a3ef761/t/57d9c6ebf5e231b2f02cd3d4/1473890031320/UNSG+HLP+Report+FINAL+12+Sept+2016.pdf>
  - van Lent, Marlies; IntHout, Joanna; Out, Henk J (2015). Differences between information in registries and articles did not influence publication acceptance. *Journal of Clinical Epidemiology* 356, 1059-67.
  - van Noorden, Richard (2017). Gates Foundation demands open access. *Nature* 541, 270.
  - Viergever, Roderik F; Karam, Ghassan; Reis, Andreas; Ghersi, Davina (2014). The Quality of Registration of Clinical Trials: Still a Problem. *PLoS ONE* 9(1), e84727.

- Viergever, Roderik F; Li, Keyang (2015). Trends in global clinical trial registration: an analysis of numbers of registered clinical trials in different parts of the world from 2004 to 2013. *BMJ Open* 5, e008932.
- World Health Organization. International clinical trials registry platform (ICTRP). [http://www.who.int/ictcp/trial\\_reg/en/](http://www.who.int/ictcp/trial_reg/en/) World Medical Association. Declaration of Helsinki—Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>