



Salud en Tabasco

Secretaría de Salud del Estado de Tabasco

revista@saludtab.gob.mx, imbio_c@imbiomed.com.mx

ISSN (Versión impresa): 1405-2091

MÉXICO

2004

Catherine de Angelis / Jeffrey M. Drazen / Frank A. Frizelle / Charlotte Haug / John Hoey / Richard Horton / Sheldon Kotzin / Christine Laine / Ana Marusic / John P.M. Overbeke / Torben V. Schroeder / Hal C. Sox / Martin B. Van Der Weyden

REGISTRO DE PRUEBA CLÍNICA: UNA DECLARACIÓN DEL COMITÉ INTERNACIONAL DE EDITORES DE LA REVISTA MÉDICA

Salud en Tabasco, enero-agosto, año/vol. 10, número 1-2

Secretaría de Salud del Estado de Tabasco

Villahermosa, México

pp. 203-206

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Universidad Autónoma del Estado de México



Esta editorial fue publicada en el *New England Journal of Medicine*, Volume 351:1250-1251; September 16, 2004, Number 12. La reproducimos en su idioma original, así como en español, ya que consideramos es de gran interés para ustedes.

Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors

Catherine de Angelis, M.D., M.P.H., Jeffrey M. Drazen, M.D., Frank A. Frizelle, M.B., Ch.B., M.Med.Sc., F.R.A.C.S., Charlotte Haug, M.D., Ph.D., M.Sc., John Hoey, M.D., Richard Horton, F.R.C.P., Sheldon Kotzin, M.L.S., Christine Laine, M.D., M.P.H., Ana Marusic, M.D., Ph.D., A. John P.M. Overbeke, M.D., Ph.D., Torben V. Schroeder, M.D., D.M.Sc., Hal C. Sox, M.D., and Martin B. Van Der Weyden, M.D.

Altruism and trust lie at the heart of research on human subjects. Altruistic individuals volunteer for research because they trust that their participation will contribute to improved health for others and that researchers will minimize risks to participants. In return for the altruism and trust that make clinical research possible, the research enterprise has an obligation to conduct research ethically and to report it honestly. Honest reporting begins with revealing the existence of all clinical studies, even those that reflect unfavorably on a research sponsor's product.

Unfortunately, selective reporting of trials does occur, and it distorts the body of evidence available for clinical decision-making. Researchers (and journal editors) are generally most enthusiastic about the publication of trials that show either a large effect of a new treatment (positive trials) or equivalence of two approaches to treatment (non-inferiority trials). Researchers (and journals) typically are less excited about trials that show that a new treatment is inferior to standard treatment (negative trials) and even less interested in trials that are neither clearly positive nor clearly negative, since inconclusive trials will not in themselves change practice. Irrespective of their scientific interest, trial results that place financial interests at risk are particularly likely to remain unpublished and hidden from public view. The interests of the sponsor or authors notwithstanding, anyone should be able to learn of any trial's existence and its important characteristics.

The case against selective reporting is particularly compelling for research that tests interventions that could enter mainstream clinical practice. Rather than a single trial, it is usually a body of evidence, consisting of many studies, that changes medical practice. When research sponsors or investigators conceal the presence of selected trials, these studies cannot influence the thinking of patients, clinicians, other researchers, and experts who write practice guidelines or decide on insurance-coverage policy. If all trials are registered in a public repository at their inception, every trial's existence is part of the public record and the many stakeholders in clinical research can explore the full range of clinical evidence. We are far from this ideal at present, since trial registration is largely voluntary, registry data sets and

public access to them varies, and registries contain only a small proportion of trials. In this editorial, published simultaneously in all member journals, the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) proposes comprehensive trials registration as a solution to the problem of selective awareness and announces that all eleven ICMJE member journals will adopt a trials-registration policy to promote this goal.

The ICMJE member journals will require, as a condition of consideration for publication, registration in a public trials registry. Trials must register at or before the onset of patient enrollment. This policy applies to any clinical trial starting enrollment after July 1, 2005. For trials that began enrollment before this date, the ICMJE member journals will require registration by September 13, 2005, before considering the trial for publication. We speak only for ourselves, but we encourage editors of other biomedical journals to adopt similar policies. For this purpose, the ICMJE defines a clinical trial as any research project that prospectively assigns human subjects to intervention or comparison groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome. Studies designed for other purposes, such as to study pharmacokinetics or major toxicity (e.g., phase 1 trials), would be exempt.

The ICMJE does not advocate one particular registry, but its member journals will require authors to register their trial in a registry that meets several criteria. The registry must be accessible to the public at no charge. It must be open to all prospective registrants and managed by a not-for-profit organization. There must be a mechanism to ensure the validity of the registration data, and the registry should be electronically searchable. An acceptable registry must include at minimum the following information: a unique identifying number, a statement of the intervention (or interventions) and comparison (or comparisons) studied, a statement of the study hypothesis, definitions of the primary and secondary outcome measures, eligibility criteria, key trial dates (registration date, anticipated or actual start date, anticipated or actual date of last follow-up, planned or actual date of closure to data entry, and date trial data considered complete), target number of subjects, funding source, and

contact information for the principal investigator. To our knowledge, at present, only www.clinicaltrials.gov, sponsored by the United States National Library of Medicine, meets these requirements; there may be other registries, now or in the future, that meet all these requirements.

Registration is only part of the means to an end; that end is full transparency with respect to performance and reporting of clinical trials. Research sponsors may argue that public registration of clinical trials will result in unnecessary bureaucratic delays and destroy their competitive edge by allowing competitors full access to their research plans. We argue that enhanced public confidence in the research enterprise will compensate for the costs of full disclosure. Patients who volunteer to participate in clinical trials deserve to know that their contribution to improving human health will be available to inform health care decisions. The knowledge made possible by their collective altruism must be accessible to everyone. Required trial registration will be advance this goal.

Catherine De Angelis, M.D., M.P.H. Editor-in-Chief, JAMA
Jeffrey M. Drazen, M.D. Editor-in-Chief, New England Journal of Medicine
Prof. Frank A. Frizelle, M.B., Ch.B., M.Med.Sc., F.R.A.C.S.

Editor, The New Zealand Medical Journal.
Charlotte Haug, M.D., Ph.D., M.Sc. Editor-in-Chief, Norwegian Medical Journal
John Hoey, M.D. Editor, CMAJ
Richard Horton, F.R.C.P. Editor, The Lancet
Sheldon Kotzin, M.L.S. Executive Editor, MEDLINE National Library of Medicine
Christine Laine, M.D., M.P.H. Senior Deputy Editor, Annals of Internal Medicine
Ana Marusic, M.D., Ph.D. Editor, Croatian Medical Journal
A. John P.M. Overbeke, M.D., Ph.D. Executive Editor, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (Dutch Journal of Medicine)
Torben V. Schroeder, M.D., D.M.Sc. Editor, Journal of the Danish Medical Association
Hal C. Sox, M.D. Editor, Annals of Internal Medicine
Martin B. Van Der Weyden, M.D. Editor, The Medical Journal of Australia
This article has been cited by other articles: Jacobs, A. K., Smith, S. C. Jr, Popp, R. L., Loscalzo, J. (2004). Ethics and Professionalism: Can There Be Consensus?: An Editorial Comment on the Report of the ACCF/AHA Consensus Conference on Professionalism and Ethics. Circulation 110: 2278-2279

Registro de Prueba Clínica: Una declaración del Comité Internacional de Editores de la Revista Médica.

Catherine De Angelis, M.D., M.P.H., Jeffrey M. Drazen, M.D., Frank A. Frizelle, M.B., Ch.B., M.Med.Sc., F.R.A.C.S., Charlotte Haug, M.D., Ph.D., M.Sc., John Hoey, M.D., Richard Horton, F.R.C.P., Sheldon Kotzin, M.L.S., Christine Laine, M.D., M.P.H., Ana Marusic, M.D., Ph.D., A. John P.M. Overbeke, M.D., Ph.D., Torben V. Schroeder, M.D., D.M.Sc., Hal C. Sox, M.D., and Martin B. Van Der Weyden, M.D.

Altruismo y confianza residen en el corazón de la investigación en asuntos humanos. Los individuos altruistas colaboran en la investigación porque confían que con su participación contribuirán para mejorar la salud de otros y que estas investigaciones minimizarán los riesgos a los participantes. En recompensa por el altruismo y la confianza que hacen la investigación clínica posible, la empresa de la investigación tiene una obligación, conducir la investigación éticamente e informarla honestamente. El informe honesto empieza con revelar la existencia de todos los estudios clínicos, incluso aquéllos que reflejan una investigación desfavorablemente en el producto financiado.

Desgraciadamente, el informe selectivo de pruebas ocurre, y distorsiona el cuerpo de evidencia disponible para la toma de decisiones clínicas. Investigadores (y editores de revista) generalmente están muy entusiasmados sobre la publicación de pruebas que muestren un gran efecto en un tratamiento nuevo (pruebas positivas) o equivalencia de dos aproximaciones a este (pruebas de no-inferioridad). Investigadores (y revistas) típicamente están menos entusiasmados sobre las pruebas que muestran que un nuevo tratamiento es inferior al tratamiento normal (pruebas negativas) e incluso menos interesados en pruebas que ni son claramente positivas ni claramente negativas, por consiguiente las pruebas inconclusas no cambiarán en sí mismas la práctica. Independientemente de su interés científico, es particularmente probable que los resultados de la prueba que ponen intereses financieros en riesgo permanezcan inéditos y ocultos de la vista pública. No obstante de los intereses del financiador o autores, cualquiera deberá enterarse de la existencia de cualquier prueba y sus características importantes.

La situación en contra del informe selectivo es particularmente convincente para investigar esas pruebas de intervención que podrían entrar en la línea convencional de la práctica clínica. Más bien, una sola prueba normalmente es un cuerpo de evidencia y consiste en muchos estudios, eso cambia la práctica médica. Cuando financiadores de la investigación o investigadores ocultan la presencia de pruebas seleccionadas, estos estudios no pueden influir en el pensamiento de pacientes, médicos, otros investigadores, y expertos que escriben pautas prácticas o deciden sobre las políticas de cobertura de seguros. Si todas las pruebas

están en su principio registradas en un almacén público, la existencia de cada prueba es parte del registro público y muchos participantes en la investigación clínica pueden explorar el rango total de evidencia clínica. En la actualidad, nosotros estamos lejos de este ideal, desde que el registro de pruebas es principalmente voluntario, los datos de registros y el acceso público a ellos varía, y estos registros sólo contienen una escasa proporción de pruebas. En esta editorial, publicada simultáneamente en todas las revistas miembros, el Comité Internacional de Editores de la Revista Médica (ICMJE) propone un comprensivo registro de las pruebas como una solución al problema de conocimiento selectivo y anuncia que todas las once revistas miembros del comité adoptarán una política de registro de pruebas para promover esta meta.

Las revistas miembros del comité requerirán, como una condición de consideración para la publicación, registro de pruebas en un registro público. Las pruebas deben registrarse antes del principio de la inscripción del paciente. Esta política aplica a cualquier prueba clínica que empieza su inscripción después del 1 de julio de 2005. Para pruebas que empezaron su inscripción antes de esta fecha, las revistas miembros del comité requerirán el registro para el 13 de septiembre de 2005, antes de considerar la prueba para la publicación. Sólo hablamos por nosotros, pero animamos a editores de otras revistas biomédicas para que adopten políticas similares. Para este propósito, el comité define una prueba clínica como cualquier proyecto de investigación que probablemente asigna asuntos humanos a la intervención o comparación de grupos para estudiar la relación causa-efecto entre una intervención médica y un resultado de salud. Los estudios diseñados para otros propósitos, como estudios de farmacocinética o mayor toxicidad (ej., pruebas fase 1), estarían exentas.

El comité no defiende un registro en particular, pero sus revistas miembros exigirán a los autores que inscriban sus pruebas en un registro que reúna varios criterios. El registro debe ser accesible al público sin ningún cargo. Debe estar abierto a todos los probables registrantes y debe ser manejado por una organización no lucrativa. Debe haber un mecanismo para asegurar la validez de los datos del registro, y este debe ser electrónicamente investigable. Un registro aceptable debe incluir por lo menos la siguiente información:

CARTAS AL EDITOR

un número único de identificación, una declaración de la intervención (o intervenciones) y comparación de estudios (o comparaciones), una declaración de la hipótesis de estudio, definiciones de las medidas resultantes primarias y secundarias, criterio de elegibilidad, fecha importante de la prueba (fecha de registro, fecha de comienzo anticipada o actual, fecha de los últimos seguimientos, anticipada o actual, fecha de clausura planeada o actual de los datos de entrada, y la fecha en que los datos de la prueba se consideraron completos), número designado de asuntos, recursos financieros, e información de contacto para el investigador principal. A nuestro conocimiento, en la actualidad, sólo www.clinicaltrials.gov, financiado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, reúne estos requisitos; puede haber otros registros, ahora o en el futuro, que los reúnan.

El registro es sólo parte de los medios hacia un final; ese final esta lleno de transparencia con respecto a la interpretación de información de pruebas clínicas. El financiador de la investigación puede argumentar que el registro público de pruebas clínicas producirá retrasos burocráticos innecesarios y destruirá sus límites competitivos permitiendo el acceso total a los competidores en sus planes de investigación. Argumentamos que esa confianza pública reforzada en la empresa de la investigación compensará los costos totales de descubrimiento. Los pacientes que se ofrecen a participar en pruebas clínicas merecen saber que su contribución para mejorar la salud humana estará disponible para informar decisiones de cuidado de salud. El conocimiento hecho posible por su altruismo colectivo debe ser accesible a todos. El registro requerido de las pruebas adelantará esta meta.

Catherine De Angelis, M.D., M.P.H. Editor-in-Chief, JAMA
Jeffrey M. Drazen, M.D. Editor-in-Chief, New England Journal of Medicine

Prof. Frank A. Frizelle, M.B., Ch.B., M.Med.Sc., F.R.A.C.S. Editor, The New Zealand Medical Journal.

Charlotte Haug, M.D., Ph.D., M.Sc. Editor-in-Chief, Norwegian Medical Journal

John Hoey, M.D. Editor, CMAJ

Richard Horton, F.R.C.P. Editor, The Lancet
Sheldon Kotzin, M.L.S. Executive Editor, MEDLINE National Library of Medicine

Christine Laine, M.D., M.P.H. Senior Deputy Editor, Annals of Internal Medicine

Ana Marusic, M.D., Ph.D. Editor, Croatian Medical Journal

A. John P.M. Overbeke, M.D., Ph.D. Executive Editor, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (Dutch Journal of Medicine)

Torben V. Schroeder, M.D., D.M.Sc. Editor, Journal of the Danish Medical Association

Hal C. Sox, M.D. Editor, Annals of Internal Medicine

Martin B. Van Der Weyden, M.D. Editor, The Medical Journal of Australia

This article has been cited by other articles: Jacobs, A. K., Smith, S. C. Jr, Popp, R. L., Loscalzo, J. (2004). Ethics and Professionalism: Can There Be Consensus?: An Editorial Comment on the Report of the ACCF/AHA Consensus Conference on Professionalism and Ethics. Circulation 110: 2278-2279