



Publiczny rejestr badań klinicznych i jego rola w ograniczaniu *publication bias*



Badanie kliniczne wg Międzynarodowego Komitetu Wydawców Czasopism Medycznych (ICMJE)

- prospektywny projekt badawczy prowadzony w celu wykazania przyczynowo-skutkowej zależności pomiędzy interwencją medyczną a stanem zdrowia,
- podział uczestników badania na grupy porównawcze,



Po co rejestrować badania kliniczne?

- prawo do wiedzy jakie badania finansuje się ze środków publicznych,
- ograniczenie utraty środków na prowadzone równoległe identyczne badania,
- pełna wiedza dla potrzeb przeglądów systematycznych – ograniczenie *publication bias*,



Rejestr a jego brak

„Istnieje ryzyko błędnej oceny skuteczności ondansetronu w terapii pooperalacyjnych nudności i wymiotów na skutek tego, że ok. 25% publikacji na ten temat to duplikaty”

Tramer et al., BMJ 1997; 314: 1088-92



Rejestr a jego brak

	Badania z przeglądu literatury	Badania z rejestru onkologicznego
<p>zaawansowany rak jajnika – kombinowana chemioterapia vs inicjujący czynnik alkilujący</p>	<p>zwiększona przeżywalność pacjentów poddanych kombinowanej chemioterapii - mediana współczynnika przeżywalności = 1,16, p=0,02</p>	<p>brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy strategiami terapeutycznymi - mediana współczynnika przeżywalności = 1,05, p=0,25</p>
<p>szpiczak mnogi – kombinowana chemioterapia vs inicjujący czynnik alkilujący/prednizon</p>	<p>zwiększona przeżywalność pacjentów poddanych kombinowanej chemioterapii - mediana współczynnika przeżywalności = 1,26, p=0,04</p>	<p>brak różnic istotnych statystycznych pomiędzy strategiami terapeutycznymi - mediana współczynnika przeżywalności = 1,11, p=0,06</p>



Błąd publikacji

- związany z częstszym publikowaniem w czasopismach naukowych doniesień z badań, w których uzyskano pozytywne wyniki, niż z takich, w których uzyskano wyniki negatywne albo wykazano brak różnic,
- prowadzi do systematycznego wypaczania wyników,



Inicjatywa na rzecz ograniczenia *publication bias*

lipiec 2005 – 11 wiodących pism medycznych zrzeszonych w Międzynarodowym Komitecie Wydawców Czasopism Medycznych (ICMJE) publikuje wyniki wyłącznie tych badań klinicznych, które zostały zgłoszone do rejestrów przed ich rozpoczęciem - ograniczenie *publication bias* i wybiórczego raportowania pozytywnych wyników badań.

Eysenbach, *J Med Internet Res* 2004;6(3):e35



Kryteria ICMJE dla rejestru badań klinicznych

- bezpłatny publiczny dostęp,
- system sprawdzania prawdziwości zgłaszanych danych oraz ich elektroniczne wyszukiwanie,
- wśród danych o badaniu klinicznym powinny znaleźć się: numer identyfikacyjny, jasno sformułowany cel (założenia i udowodniana teza), harmonogram, metodyka (m.in. liczba uczestniczących, badanych osób), źródła finansowania oraz informacje umożliwiające kontakt z wiodącymi badaczami.



Kryteria WHO dla rejestrów

- przyjmowanie zgłoszeń wszystkich rozpoczynanych badań klinicznych,
- otwartość na badania zarówno międzynarodowe jak i lokalne,
- zbieranie i przechowywanie danych z *WHO Trial Registration Data Set* (zgodny z ICMJE),
- uaktualnianie danych objętych rejestracją,



Kryteria WHO dla rejestrów

- publiczny dostęp do dziennika nadzoru wprowadzanych zmian (obowiązkowy od początku 2009 roku),
- nieusuwanie zarejestrowanych badań klinicznych,
- procedury weryfikujące kompletność i wiarygodność danych,
- partycypacja w rozwoju *WHO Best Practice Guidelines for Clinical Trial Registries*,



Kryteria WHO dla rejestrów - dostępność

- bezpłatny publiczny dostęp,
- możliwość elektronicznego wyszukiwania danych,
- dostępny w języku angielskim w Międzynarodowej Platformie Rejestrów Badań Klinicznych (ICTRP) (wskazana jest także dostępność w językach państw, które dany rejestr obsługuje),



Kryteria WHO dla rejestrów - identyfikacja

- procedury uniemożliwiające wielokrotną rejestrację badania klinicznego:
 - w bazie danego rejestru,
 - w innych rejestrach prowadzonych przez WHO lub ICMJE,



Kryteria WHO dla rejestrów - zarządzanie

- wsparcie rządu/rządów państw, których rejestr ma dotyczyć,
- list poparcia (*letter of support*) ministra zdrowia lub właściwej agencji,
- upublicznienie informacji o właścicielu, strukturze zarządzania rejestrem i statusie (*non/for profit*),
- prowadzony przez agencję *non-profit*,



WHO Trial Registration Data Set

- nazwa rejestru i numer identyfikacyjny,
- data włączenia do rejestru,
- ew. dodatkowe numery identyfikacyjne,
- źródło finansowania,
- sponsorzy,
- dane kontaktowe dla zapytań publicznych i naukowych,
- tytuł ogólny i naukowy,
- państwa, w których prowadzony jest proces rekrutacji,
- problem badawczy,



WHO Trial Registration Data Set

- interwencja,
- kryteria włączenia i wyłączenia,
- typ badania,
- początek rekrutacji,
- oczekiwana wielkość populacji,
- *recruitment status*,
- pierwszorzędowe i najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe,





Główne rejestry spełniające kryteria WHO/ICMJE

- Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR),
- Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR),
- Clinical Trials Registry - India (CTRI),
- German Clinical Trials Register (DRKS),
- Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT),
- ISRCTN.org,
- Japan Primary Registries Network,
- The Netherlands National Trial Register (NTR),
- Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR),



Rejestry stowarzyszone

- spełniają wszystkie kryteria WHO dla rejestrów z wyjątkiem:
 - wsparcia rządu/rządów państw, których rejestr ma dotyczyć,
 - prowadzenia przez agencję *non-profit*,
 - otwarcia na wszystkie rozpoczynane badania kliniczne (np. mogą być ograniczone do określonej interwencji lub jednostki chorobowej),

Od 1 października 2008 wszystkie rejestry stowarzyszone muszą być powiązane z głównym rejestrem WHO lub rejestrem uznawanym przez ICMJE (nie muszą jednak spełniać kryteriów tej organizacji).



Rejestry stowarzyszone

- Physician Data Query (PDQ) Cancer Clinical Trials Registry (powiązany z ClinicalTrials.gov),
- European Leukemia Trial Registry (powiązany z rejestrem DRKS),
- Clinical Trial Registry of the University Medical Center Freiburg (powiązany z rejestrem DRKS),
- German Registry for Somatic Gene-Transfer Trials – DeReG (powiązany z rejestrem DRKS),



**clinicaltrials
.gov**

prowadzony od
2000 r. przez
Narodową
Bibliotekę
Publiczną (USA)

finansowanie: NIH,
inne agencje
rządowe, uczelnie i
organizacje
naukowe, przemysł
farmaceutyczny

ponad 72 tys.
badań ze 167
państw

ponad 50 tys.
odstón/dzień



pro...

- obowiązkowa rejestracja umożliwi uzyskanie pełniejszego obrazu skuteczności i bezpieczeństwa leków,
- wybór strategii terapeutycznej oparty na rzeczywistych wynikach badań a nie na interpretacjach firm farmaceutycznych,



i contra...

- wysokie koszty prowadzenia rejestru obciążające budżet,
- możliwe opóźnienia w prowadzeniu badań spowodowane nadmierną biurokracją,
- konieczność udostępniania planów rozwojowych konkurującym firmom,