

ТРАНСПАРЕНТНОСТЬ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Ч. С. Павлов¹, Д. Л. Варганова² ✉, А. А. Свистунов¹, Кристиан Глууд³

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

²Ульяновская областная клиническая больница, Ульяновск, Россия

³Центр Клинических Исследований, Коппенгаген, Дания

В век развития информационных технологий специалисты здравоохранения по всему миру получили возможность одновременного доступа к передовым научным разработкам, современным достижениям, результатам новых клинических исследований. Клинические рекомендации международных медицинских сообществ построены на результатах мета-анализов данных клинических исследований. По мере появления новых медицинских задач проводится пересмотр данных клинических исследований и их повторный анализ. К сожалению, на сегодняшний день результаты не всех исследований предаются огласке, либо представляются выборочно, указывая положительные эффекты той или иной технологии (вмешательства), что затрудняет критическую оценку результатов работы и делает задачу оценки истинной эффективности вмешательства более сложной. Проблема открытости (транспарентности) данных исследований с сохранением персональных данных участников остается актуальной на протяжении десятков лет. Данная статья посвящена возможным путям решения данной проблемы и анализу сложившейся в мире ситуации.

Ключевые слова: клинические исследования, транспарентность, прозрачность.

Вклад авторов: Павлов Ч. С. — автор идеи, написание и редактирование текста; Варганова Д. Л. — изучение литературы, написание текста; Свистунов А. А., Кристиан Глууд — вклад в концепцию и структуру статьи, редактирование.

✉ **Для корреспонденции:** Дарья Леонидовна Варганова
ул. 3-Интернационала, д. 7, г. Ульяновск, 432063, Россия; datich@ya.ru

Поступила: 02.05.2021 **Статья принята к печати:** 25.05.2021 **Опубликована онлайн:** 30.06.2021

DOI: 10.24075/medet.2021.014

TRANSPARENCY IN CLINICAL TRIALS

Pavlov ChS¹, Varganova DL² ✉, Svistunov AA¹, Gluud C³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Ulyanovsk State Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

³Clinical Trial Unit, Copenhagen, Denmark

In the age of information technology development, healthcare professionals around the world have the opportunity to simultaneously access advanced scientific developments, modern achievements, and the results of new clinical trials. The clinical guidelines of the international medical communities are based on the results of meta-analyses of clinical trial data. As new medical challenges emerge, clinical trial data are reviewed and re-analyzed. Unfortunately, to date, the results of not all studies are made public, or are presented selectively, indicating the positive effects of a particular technology (intervention), which makes it difficult to critically evaluate the results of work and makes the task of assessing the true effectiveness of the intervention more difficult. The problem of transparency of research data with the preservation of personal data of participants remains relevant for decades. This article is focused on possible ways of solving this problem and the analysis of the current situation in the world.

Keywords: clinical trials, transparency, openness.

Author contribution: Pavlov ChS — original concept, manuscript writing and editing; Varganova DL — literature analysis, manuscript writing; Svistunov AA, Gluud C — part in the concept and structure of the paper, manuscript editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Daria L. Varganova
3-Internatsionala, 7, Ulyanovsk, 432063, Russia; datich@ya.ru

Received: 02.05.2021 **Accepted:** 25.05.2021 **Published online:** 30.06.2021

DOI: 10.24075/medet.2021.014

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире в эпоху доказательной медицины выбор тактики ведения пациента основывается на клинических рекомендациях, базирующихся на данных систематических обзоров и мета-анализов, обобщающих результаты рандомизированных клинических исследований [1]. Клинические исследования, систематические обзоры и мета-анализы позволяют нам оценить истинную пользу и вред того или иного вмешательства, лекарственного препарата, технологии. Достоверность полученных результатов несомненна при высоком методологическом качестве проведенной работы, соблюдении всех научных принципов, но и при возможности свободного доступа и анализа индивидуальных данных участников.

Возможность получения индивидуальных данных повышает статистическую мощь, позволяет проводить подгрупповые анализы и делает возможным анализ новых параметров ретроспективно при получении новых научных данных.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

На протяжении многих десятков лет научное сообщество в лице самих исследователей, редакторов медицинских журналов, представителей фармацевтических компаний, а также представители государственных органов контроля выступали с вопросом о необходимости повышения прозрачности результатов исследований. Особенную обеспокоенность вызывали

незарегистрированные исследования и неопубликованные результаты проведенных исследований, демонстрирующих негативный эффект вмешательства или его отсутствие. Рост конкуренции подталкивал исследователей публиковать работы с преимущественно положительными результатами, что порождало необъективную оценку вмешательства, создавало ложное впечатление эффективности лекарственного препарата или медицинской технологии [2]. Хотя, согласно Хельсинкской декларации каждый исследователь, проводящий клиническое исследование должен его зарегистрировать, что рассматривается ВОЗ в качестве этической, моральной и научной ответственности, и предоставить отчет о результатах исследования [3,4]. Именно поэтому FDA в 1997 году изменило требования к регистрации клинических исследований, тогда и были выявлены проблемы с прозрачностью в регистрации исследований, отсутствие единой платформы [5], что привело в 2000 году к созданию единой платформы ClinicalTrials.gov [6]. В 2005 году была введена обязательная форма регистрации исследований в качестве условия публикации Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) [7], а уже с 2006 года ВОЗ определила 20 минимальных пунктов для регистрации исследований, и запустила в 2007 году международную платформу реестра клинических исследований (ICTRP) [8]. В последующем, в октябре 2008 года, Всемирная медицинская ассоциация внесла поправки в Хельсинкскую декларацию, добавив в качестве этических обязательств принципы по предполагаемой регистрации и публичному раскрытию результатов исследований, затем поправки были внесены в 2013 году: «Исследователи обязаны сделать общедоступными результаты своих исследований на людях, и несут ответственность за полноту и точность своих исследований. Все стороны должны придерживаться принятых руководящих принципов этической отчетности. Отрицательные и неубедительные, а также положительные результаты должны публиковаться или иным образом обнародоваться» [9]. Таким образом, было постулировано обязательство по добросовестному и полному представлению результатов всех исследований. В том же 2013 году Европейское агентство по лекарственным средствам запустило новую версию Европейской базы данных клинических исследований EudraCT — где содержалась информация по протоколам клинических исследований и их результатах [10]. Регистр на многом согласовывался с Clinical Trials gov. Спустя год директор национального исследовательского института здоровья (NIH) Фрэнсис С. Коллинз поднял вопрос необходимости прозрачности исследований и своевременного исправления ошибок, предоставления отчетов о нежелательных явлениях, говоря о необходимости максимального использования знаний с наибольшей пользой для здоровья человека, и о долге общества перед каждым участником клинических исследований [11]. В 2015 году той же ассоциацией был установлен срок 12 месяцев для публикации результатов после завершения исследований [12]. Таким образом, ежегодно проводилось ужесточение правил по своевременному предоставлению отчетов в стремлении к прозрачности и расширению юридической ответственности, которые нашли отражение в окончательном правиле, выпущенном Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 2016 году [13] и пересмотре федеральной политики защиты прав человека в 2017 году [14].

В настоящее время продолжает совершенствоваться нормативно-правовая база по вопросам биомедицинской этики и прав человека на всех континентах с участием международного сообщества. Существуют международные инициативы, помогающие повысить прозрачность в области клинических исследований, стоявшие у истоков данной проблемы — это Оттавская группа [15], предложившая консенсусный документ, подписанный ВОЗ, по глобальной регистрации клинических исследований; сообщество Кокрейн [16], предоставляющее доступную и достоверную информацию в поддержку принятия взвешенных решений, основывающихся на систематических обзорах и мета-анализах; медицинский исследовательский совет Великобритании [17]; национальный институт здоровья США [18]; институт медицины национальной академии наук США [19]. Многие фармацевтические компании, медицинские издательства также принимали и принимают активное участие в данной кампании, пересмотрев свою политику в целях расширения доступа к исследовательским данным. Так, журнал PLoS (Public Library of Science) одним из первых стал требовать беспрепятственного доступа к данным после публикации статьи, позже была развернута кампания All Trials [20], объединив многие издания и научные сообщества, веб-сайт открытого доступа к данным Йельского университета [21], веб-сайт ClinicalStudyDataRequest.com [22], объединивший многие фармацевтические компании и предоставляющий деидентифицированный доступ к данным по решению группы независимых экспертов с обязательным опубликованием результатов совместного использования данных в реферативных журналах, работающий с девизом: «Совместное использование данных клинических исследований — минимальные риски, максимальная польза» [23]. В настоящее время время принципа придерживается ВОЗ, Национальные институты здоровья Великобритании, США, Европейская комиссия, редакторы многих медицинских изданий.

В рамках пилотного проекта в Европе был создан Северный альянс по клиническим исследованиям, включивший в себя страны Скандинавии, который занялся разработкой наиболее эффективной и оптимальной методики по регистрации, оповещению общества о самих исследованиях и их результатах, а также по деперсонализации индивидуальных данных участников. Был создан регламентирующий документ, который рекомендован к рассмотрению и принятию на уровне законодательного акта для государств, в которых проводятся клинические исследования с поправками в соответствии с действующим законодательством, являющийся возможностью унификации и гармонизации стандартов качества исследований, защите данных в эпоху глобализации с сохранением транспарентности результатов исследований [24].

ПОНЯТИЕ ТРАНСПАРЕНТНОСТИ

В современном мире прозрачность при проведении клинических исследований подразумевает несколько уровней:

1. Обязательная регистрация клинических исследований

Первичная регистрация (проспективная) клинических исследований на общепризнанных международных платформах в первоочередном порядке перед включением

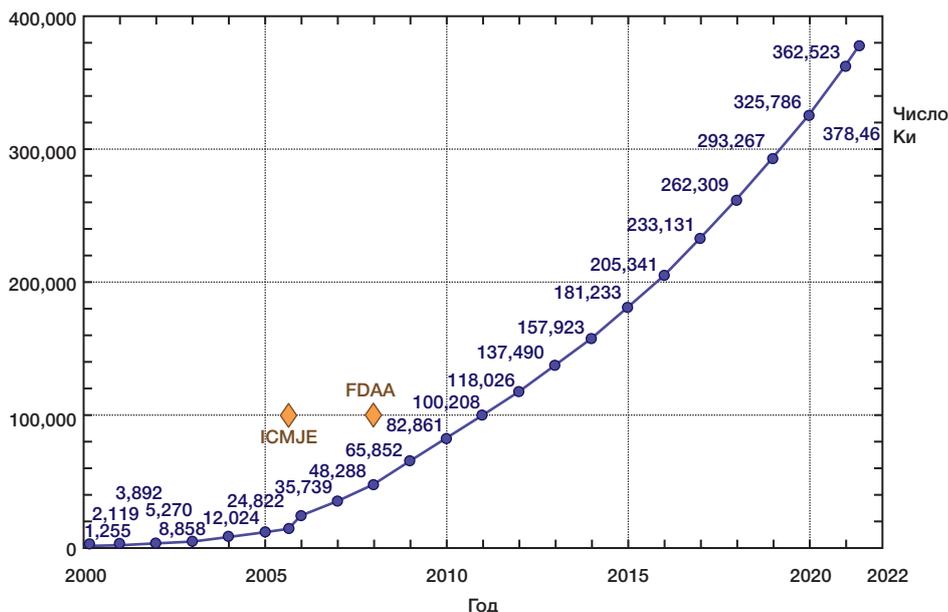


Рис. Число зарегистрированных КИ в динамике

участников в клиническое исследование. Обязательной является регистрация интервенционных и не интервенционных исследований, а также исследование медицинских изделий. Кроме того, принципы прозрачности предусматривают и ретроспективную регистрацию. Приверженность регистрации можно проследить по увеличению числа зарегистрированных исследований: ежегодная регистрация КИ в 2004 году составляла 3294 интервенционных исследования, в 2013 году — 23384 [25], всего международный регистр в 2013 году содержал данные о 186523 исследованиях, а в 2021 году эта цифра достигла значения 378460 исследований. (Рис., источник: <https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>).

На представленном рисунке четко видно увеличение числа зарегистрированных исследований с момента введения требований Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE — 2005 год) и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA — 2007 год) по регистрации клинических исследований. Регистрация исследований помогает эффективному обмену знаниями, предотвращая дублирующие исследования, а также бесполезность и непредвиденный вред вмешательства [29].

2. Публикация результатов клинических исследований и предоставление отчета вне зависимости от результатов исследований

После даты завершения исследования, под которой подразумевается окончательная дата сбора данных для измерения первичного результата, ВОЗ, Всемирная Медицинская Ассоциация (ВМА), FDA, Европейское Медицинское Агентство (EMA) требуют представления результатов исследований в течение 12 месяцев. Большинство результатов клинических исследований становятся общедоступными после публикаций в рецензируемых медицинских журналах, либо на сайтах клинических исследований, где они были зарегистрированы. Подробные отчеты составляются по требованиям Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации

лекарственных средств для человека (ICH-GCP) [26], а также в соответствии с руководством CONSORT [27].

FDA заявляло (окончательное правило), что при несоблюдении требований по срокам предоставления информации, с 1 января 2018 года будут накладываться штрафные санкции в размере 12 тысяч долларов за каждый день превышения срока. В минувшем году было опубликовано исследование в журнале Lancet, где авторы оценили средний срок предоставления информации исследователями с марта 2018 года по сентябрь 2019 года на сайте ClinicalTrials.gov: только 40% отчетов были представлены своевременно (95% ДИ 39,4–42,2), средняя задержка представления отчета с даты завершения исследования составила 424 дня (95% ДИ 412–435), что на 59 дней превышало требования [28]. Кроме того, авторы отметили, что крупные отраслевые спонсоры представляют отчет в срок в отличие от государственных компаний и мелких спонсоров. Несмотря на наличие штрафов, и судебных исков, комплаенс, к сожалению, остается низким, что некоторые исследователи объясняют невозможностью представления отрицательных результатов исследований при ограниченном финансировании, попыткой защитить свои данные от конкурентов.

3. Возможность доступа научного сообщества к деперсонализированным обезличенным (анонимным) данным участников для последующего анализа

Отчеты о клинических исследованиях всегда являются более полными, чем общедоступные сводные данные, представленные на сайтах, но они чаще всего предоставляются по запросу. В отчеты не включаются персональные данные участников из уважения к конфиденциальности их личных данных. Вопрос процесса деперсонализации данных крайне важен в настоящее время, поскольку только в обезличенной форме индивидуальные данные участников могут быть совместно использованы исследователями для независимого анализа результатов клинического исследования, последующего систематического анализа. Уверенность

участников в невозможности повторной идентификации позволяет полностью соответствовать этическим нормам и принципам проведения клинических исследований, защищая интересы участника исследования.

Суммируя основные принципы прозрачности проведения клинических исследований, следует отметить, что доказательная медицина требует полной и тщательной отчетности, а своевременное раскрытие информации принесет лишь пользу всем сторонам исследования: клиницистам, исследователям, пациентам и участникам исследования. Клинцистам эта информация предоставляет возможность использования альтернативных методов лечения пациентов, улучшает взаимопонимание с исследователями. Исследователи, получив объективное представление о современном состоянии проблемы, могут более эффективно использовать данные для грамотного планирования и проведения исследования, учитывая все возможные осложнения, фармакоэкономические потери, избегая нежелательных явлений. Участники клинических исследований имеют право знать о результатах исследования, иметь полноценный доступ к информации об исследовании, всех возможных рисках и понимать свою роль и неоценимый личный вклад в развитие здравоохранения. Пациенты имеют возможность узнать о новых технологиях и лекарственных препаратах, что дает возможность выбора терапии, повышает доверие общества к данным клиническим исследованиям.

Литература

- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Fanelli D. Do pressures to publish increase scientists' bias? An empirical support from US States Data. *PLoS ONE*. 2010; 5(4): e10271.
- World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Last update: October 2013; wma.net. Available from www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/.
- World Health Organization. Trial Registration; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Last update: August 2014; who.int. Available from www.who.int/ictcp/trial_reg/en/
- Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. Public Law 105–115; 105th Congress. Available from www.govinfo.gov/content/pkg/STATUTE-111/pdf/STATUTE-111-Pg2296.pdf.
- Press Release: National Institutes of Health Launches “ClinicalTrials.gov”. Available from www.nlm.nih.gov/archive/20040831/news/press_releases
- International Committee of Medical Journal Editors. Registration of clinical trials. Available from www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html.
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Available from www.who.int/clinical-trials-registry-platform
- Declaration of Helsinki Stakeholders Meeting in Washington, DC. *WJM*, 2013; 4(59):132–135. Available from www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/wmj201304.pdf
- European Medicines Agency launches a new version of EudraCT EMA/563462/2013. Available from www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-launches-new-version-eudract
- HHS and NIH take steps to enhance transparency of clinical trial results. 2014. Available from www.nih.gov/news-events/news-releases/hhs-nih-take-steps-enhance-transparency-clinical-trial-results
- The National Cancer Institute Policy Ensuring Public Availability of Results from NCI-supported Clinical Trials. 2015. Available from www.grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-CA-15-011.html
- Clinical Trials Registration and Results Information Submission, 2016. Available from www.federalregister.gov/documents/2016/09/21/2016-22129/clinical-trials-registration-and-results-information-submission.
- Federal Policy for the Protection of Human Subjects, 2017. Available from www.federalregister.gov/documents/2017/01/19/2017-01058/federal-policy-for-the-protection-of-human-subjects
- Ottawa Group. Ottawa Statement on Trial Registration. Available from www.ottawagroup.ohri.ca.
- A brief history of Cochrane. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- OECD Principles and Guidelines for Access to Research Data from Public Funding. Available from <https://www.oecd.org/sti/inno/38500813.pdf>
- Final NIH Policy for Data Management and Sharing. Available from <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-21-013.html>
- Committee on Strategies for Responsible Sharing of Clinical Trial Data, Board on Health Sciences Policy, Institute of Medicine. Discussion Framework for Clinical Trial Data Sharing: Guiding Principles, Elements, and Activities. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2014. Available from www.nap.edu/openbook.php?record_id=18610
- All Trials Campaign. What All Trials is calling for Last update: November 2014; Sense About Science. Available from www.alltrials.net/wp-content/uploads/2013/09/What-does-all-trials-registered-and-reported-mean.pdf
- Yale University Open Data Access (YODA) Project Procedures to Guide External Investigator Access to Clinical Trial Data Last Updated February 2019. Available from www.yoda.yale.edu/how-request-data
- Clinical study data request.com. Available from www.clinicalstudydatarequest.com
- Committee on Strategies for Responsible Sharing of Clinical Trial Data, Board on Health Sciences Policy, Institute of Medicine. Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risk. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2015. Available from www.nap.edu/catalog.php?record_id=18998

С целью преодоления имеющихся проблем с прозрачностью данных, обществу и индустрии необходимо понимание того, что данные клинических исследований не могут являться собственностью спонсора, это приобретение всего мирового сообщества, направленное на улучшение качества оказываемой помощи. Необходимо совершенствование системы, позволившей бы избежать дублирования ввода данных, обеспечивающей простоту получения отчетов для последующего анализа, надежную защиту персональных данных участников исследования и создание универсального цифрового портала с возможностью длительного хранения массива данных с одновременным использованием их мировым медицинским сообществом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прозрачность данных исследований является актуальной задачей и единственным способом контроля безопасности и эффективности терапии и вакцинации, что приобретает особый смысл. Кроме того, это один из наиболее эффективных способов мотивации и увеличения охвата вакцинацией для создания коллективного иммунитета, что позволит преградить дальнейшему распространению заболевания и поможет всему мировому сообществу вернуться к полноценной жизни.

24. Transparency and Registration in Clinical Research in the Nordic Countries, 2015. Available from www.nta.nordforsk.org/projects/nta_transparency_report.pdf.
25. Viergever RF, Li K. 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* 2015;5: e008932. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008932
26. International Conference on Harmonization Guideline for International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1). ICH Harmonized Tripartite Guideline. 10 June 1996. Available from www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf
27. The Consort Group. Consort statement. Last update: March 2010; www.worldpsychiatricassociation.org. Cited: 2009 Apr. 7. (7th Congress in Vienna, Italy) Available from <http://www.consort-statement.org/>
28. DeVito, Nicholas J; Bacon, Seb; Goldacre, Ben (2020). Compliance with legal requirement to report clinical trial results on ClinicalTrials.gov: a cohort study. *The Lancet*, S0140673619332209 -. DOI:10.1016/S0140-6736(19)33220-9
29. Al-Shahi SR, Beller E, Kagan J, Hemminki E, Phillips RS, Savulescu J, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet*. 2014; 383(9912):176–185

References

1. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
2. Fanelli D. Do pressures to publish increase scientists' bias? An empirical support from US States Data. *PLoS ONE*. 2010; 5(4): e10271.
3. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Last update: October 2013; wma.net. Available from www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/.
4. World Health Organization. Trial Registration; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Last update: August 2014; who.int. Available from www.who.int/ictip/trial_reg/en/
5. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. Public Law 105–115; 105th Congress. Available from www.govinfo.gov/content/pkg/STATUTE-111/pdf/STATUTE-111-Pg2296.pdf.
6. Press Release: National Institutes of Health Launches “ClinicalTrials.gov”. Available from www.nlm.nih.gov/archive/20040831/news/press_releases
7. International Committee of Medical Journal Editors. Registration of clinical trials. Available from www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html.
8. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Available from www.who.int/clinical-trials-registry-platform
9. Declaration of Helsinki Stakeholders Meeting in Washington, DC. *WJM*, 2013; 4(59):132–135. Available from www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/wmj201304.pdf
10. European Medicines Agency launches a new version of EudraCT EMA/563462/2013. Available from www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-launches-new-version-eudract
11. HHS and NIH take steps to enhance transparency of clinical trial results. 2014. Available from www.nih.gov/news-events/news-releases/hhs-nih-take-steps-enhance-transparency-clinical-trial-results
12. The National Cancer Institute Policy Ensuring Public Availability of Results from NCI-supported Clinical Trials. 2015. Available from www.grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-CA-15-011.html
13. Clinical Trials Registration and Results Information Submission, 2016. Available from www.federalregister.gov/documents/2016/09/21/2016-22129/clinical-trials-registration-and-results-information-submission.
14. Federal Policy for the Protection of Human Subjects, 2017. Available from www.federalregister.gov/documents/2017/01/19/2017-01058/federal-policy-for-the-protection-of-human-subjects
15. Ottawa Group. Ottawa Statement on Trial Registration. Available from www.ottawagroup.ohri.ca.
16. A brief history of Cochrane. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
17. OECD Principles and Guidelines for Access to Research Data from Public Funding. Available from <https://www.oecd.org/sti/inn/38500813.pdf>
18. Final NIH Policy for Data Management and Sharing. Available from <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-21-013.html>
19. Committee on Strategies for Responsible Sharing of Clinical Trial Data, Board on Health Sciences Policy, Institute of Medicine. Discussion Framework for Clinical Trial Data Sharing: Guiding Principles, Elements, and Activities. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2014. Available from www.nap.edu/openbook.php?record_id=18610
20. All Trials Campaign. What All Trials is calling for Last update: November 2014; Sense About Science. Available from www.alltrials.net/wp-content/uploads/2013/09/What-does-all-trials-registered-and-reported-mean.pdf
21. Yale University Open Data Access (YODA) Project Procedures to Guide External Investigator Access to Clinical Trial Data Last Updated February 2019. Available from www.yoda.yale.edu/how-request-data
22. Clinical study data request.com. Available from www.clinicalstudydatarequest.com
23. Committee on Strategies for Responsible Sharing of Clinical Trial Data, Board on Health Sciences Policy, Institute of Medicine. Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risk. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2015. Available from www.nap.edu/catalog.php?record_id=18998
24. Transparency and Registration in Clinical Research in the Nordic Countries, 2015. Available from www.nta.nordforsk.org/projects/nta_transparency_report.pdf.
25. Viergever RF, Li K. 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* 2015;5: e008932. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008932
26. International Conference on Harmonization Guideline for International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1). ICH Harmonized Tripartite Guideline. 10 June 1996. Available from www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf
27. The Consort Group. Consort statement. Last update: March 2010; www.worldpsychiatricassociation.org. Cited: 2009 Apr. 7. (7th Congress in Vienna, Italy) Available from <http://www.consort-statement.org/>
28. DeVito, Nicholas J; Bacon, Seb; Goldacre, Ben (2020). Compliance with legal requirement to report clinical trial results on ClinicalTrials.gov: a cohort study. *The Lancet*, S0140673619332209 -. DOI:10.1016/S0140-6736(19)33220-9
29. Al-Shahi SR, Beller E, Kagan J, Hemminki E, Phillips RS, Savulescu J, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet*. 2014; 383(9912):176–185