

# ACCESSIBILITÀ DEI DATI SUI FARMACI: LE NUOVE NORME EMA

## Drug data access: the new EMA policy

Rita Banzi, Vittorio Bertele', Silvio Garattini

IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

### KEY WORDS

Clinical trial  
Data sharing  
Drug regulation  
Ethics  
Research integrity

### Abstract

Ethical and scientific arguments in favour of sharing clinical trial data are closely entwined. Here we analyse the key elements needed to facilitate public scrutiny and secondary analysis of these data. The open consultation promoted by the European Medicine Agency (EMA) in its draft policy on publication and access to clinical trial data triggered these reflections. Medical research is an acknowledged public good and all participants - researchers and medical staff, and taxpayers too if the research is publicly funded - should be honoured if the scientific community is allowed access to this enormously valuable information. On a more practical level, there is evidence that sharing data reduces the potential for incomplete reporting of study outcomes, encourages the exploration of new research questions, allows more accurate data pooling, and, in the end, boosts the medical evidence and facilitates clinical decisions. Drug regulatory agencies surely play a pivotal role in promoting and developing standard practices for data sharing and dissemination. A vast amount of detailed data is presented to these authorities during the marketing authorization process and throughout the life cycle of approved drugs. Besides, regulatory authorities' requirements can drive research and development strategies and methodological choices. Although a broad consensus has been reached on why data sharing should be pursued, there is less agreement about how to make it possible and allow access. Patient confidentiality and respect of the boundaries of the informed consent, protection of the commercial interests, deciding who should guarantee the access and to whom are, among other, the most cited (allegedly) open issues. Regulatory authorities have a double role in promoting public health while also protecting commercial interest and this can lead to policy that is good in spirit, but leaves many critical and practical issues unsettled.

## Introduzione

*Dalla Dichiarazione di Helsinki: "Gli autori hanno il dovere di rendere pubblicamente disponibili i risultati delle loro ricerche e sono responsabili della completezza e della accuratezza dei loro report".*

Il tema della trasparenza nella ricerca clinica è frequente nelle discussioni che riguardano l'etica e la fiducia nei confronti della scienza. I ricercatori e i fruitori dei risultati della ricerca come i professionisti sanitari, i decisori politici e i cittadini hanno maturato la convinzione che occorra un accesso più completo alle conoscenze generate e acquisite attraverso la ricerca scientifica, al fine di prendere decisioni meglio informate e, di conseguenza, facilitare l'accesso a cure più efficaci e meno tossiche. La crescente perdita di fiducia nei confronti della ricerca, in particolare quella condotta nello sviluppo di nuovi farmaci, è tra i motivi principali alla base di queste richieste. Negli ultimi anni diversi scandali che hanno riguardato classi di farmaci importanti e ampiamente utilizzati hanno riempito le pagine dei giornali scientifici, ma anche la stampa laica e i media in generale. Solo per citare alcuni esempi, le storie emblematiche di Vioxx, Tamiflu e degli antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina hanno confermato il sospetto che esistano comportamenti poco trasparenti da parte dei diversi attori impegnati nella ricerca clinica e che l'attuale sistema di controllo non sia in grado di prevenire tali comportamenti [1-4].

### Registrare e pubblicare tutti gli studi clinici

Il primo intervento necessario per migliorare la trasparenza nella ricerca clinica è legato alla conoscenza di tutti i trial pianificati e condotti e dei loro risultati. Malgrado

Corrispondenza: Rita Banzi, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri  
via Giuseppe La Masa 19, 20156 Milano, tel +39.02.39014.671; fax +39.02.3546277  
e-mail: rita.banzi@marionegri.it

la crescente condivisione di alcuni principi circa la registrazione degli studi clinici e la necessità di pubblicarne i risultati, siano essi favorevoli o sfavorevoli al trattamento sperimentale, rimane sostanziale la quota di studi non pubblicati [5].

Una recente indagine su trial di grandi dimensioni dimostra che circa il 30% degli studi con almeno 500 partecipanti non viene pubblicato a cinque anni dalla conclusione del trial [6]. Esistono prove empiriche che la quota principale degli studi non pubblicati sono quelli neutri, che cioè non dimostrano una differenza tra il trattamento sperimentale e il controllo, o quelli con risultati sfavorevoli nei confronti del trattamento sperimentale [7]. Spesso inoltre, sebbene pubblicati, i risultati vengono riportati in modo diverso da ciò che era stato prestabilito nel protocollo [8, 9]. Questo fenomeno, noto in generale come *reporting bias* (*publication bias* e *outcome reporting bias*), fa sì che la percezione che si ha circa l'efficacia e la sicurezza di molti trattamenti utilizzati nella pratica clinica sia parziale e distorta. Importanti iniziative internazionali come *AllTrials* hanno proprio l'obiettivo di sensibilizzare non solo gli addetti al mondo della ricerca anche l'opinione pubblica nei confronti di queste tematiche, stimolando la discussione e chiedendo pragmaticamente la registrazione e pubblicazione di tutti gli studi clinici [10].

### Consentire l'accesso a tutti i dati clinici

Il secondo passo verso la trasparenza nella ricerca clinica è legato alla consapevolezza sempre più diffusa che la tradizionale trasmissione delle informazioni scientifiche attraverso le pubblicazioni sulle riviste mediche o i congressi è incompleta e talvolta parziale e distorta [11]. La conoscenza racchiusa nella vasta quantità di dati raccolti in ogni singolo studio clinico supera enormemente le informazioni riportate nelle poche pagine di un articolo scientifico e delle possibili pubblicazioni ancillari. Molte delle informazioni essenziali per analizzare in dettaglio la pianificazione e la conduzione dello studio sono riportate nel protocollo, un documento che solo raramente è disponibile come appendice alle pubblicazioni scientifiche. È in questo contesto e per questi motivi che recentemente il dibattito si è incentrato prevalentemente sulla necessità di condividere una maggior quantità di dettagli circa la pianificazione e conduzione degli studi clinici nonché sui dati raccolti e sui risultati prodotti da ogni studio [12,13].

### Le mille ragioni a favore della trasparenza

Le motivazioni che spingono i sostenitori di una maggiore accessibilità dei dati della ricerca clinica, soprattutto quella farmacologica, sono legate a diverse considerazioni di tipo etico/morale/culturale e altre di ordine pratico [14].

I dati generati dagli studi clinici sono da considerarsi un bene pubblico, ottenuto certamente attraverso l'investimento dei promotori, siano essi pubblici o privati, ma reso possibile dal coinvolgimento volontario di cittadini o pazienti, strutture e personale del sistema sanitario nazionale e regionale e della società in genere. Esiste quindi quasi un obbligo morale a far sì che questo investimento abbia un ritorno, il più ampio possibile, in termini di conoscenze e che renda minimo il rischio di esporre i pazienti a trattamenti inutili o dannosi o di negare trattamenti efficaci.

Da un punto di vista pratico, un più esteso accesso alle informazioni e ai dati degli studi clinici consente una migliore comprensione dello standard metodologico utilizzato e dei risultati generati. Tale accesso, ad esempio, potrebbe essere uno strumento utile per risolvere situazioni in cui le evidenze siano controverse e, potenzialmente, facilitare la replicazione di alcuni risultati. L'accesso ai dati individuali raccolti durante lo studio rende inoltre possibile una migliore combinazione dei risultati provenienti da studi diversi: le meta-analisi di dati individuali (*individual-patient data meta-analysis, IPD*) costituiscono un esempio importante di collaborazione di network di ricerca e consentono di superare numerosi limiti delle meta-analisi ottenute dalla combinazione di dati aggregati, come il *reporting* incompleto e le differenti definizioni degli outcome. Le meta-analisi di dati individuali costituiscono uno strumento innovativo sempre più spesso utilizzato per valutare le evidenze scientifiche nel loro complesso e migliorare la qualità delle informazioni alla base delle decisioni sanitarie [15].

Gli esempi virtuosi di come la condivisione dei dati della ricerca abbia migliorato le conoscenze in medicina sono numerosi e trasversali a diverse aree cliniche. Alcuni tra

i più significativi e di importanza storica sono riportati nel **Box**. Le analisi secondarie e le meta-analisi dei dati individuali non hanno la pretesa di sostituire la nuova ricerca, ma giocano un ruolo essenziale nell'indirizzarla e informarla, rendendo più espliciti i quesiti ancora aperti.

### Il ruolo delle agenzie regolatorie

#### *L'accesso ai dati sottomessi alle autorità regolatorie dà trasparenza alla ricerca farmacologica.*

Il tema della trasparenza della ricerca farmacologica non può ovviamente prescindere dalle strategie messe in atto dalle agenzie regolatorie. La *European Medicine Agency* (EMA) in Europa e la *Food and Drug Administration* (FDA) negli Stati Uniti rivestono un ruolo di cruciale importanza, in quanto depositari di una quantità enorme di dati e informazioni sui medicinali che vengono immessi sul mercato. Il dibattito sulla trasparenza delle agenzie regolatorie e sulla possibilità di accedere ad una maggiore quantità di dati in esse depositati non è nuovo [16, 17]. Di nuovo però esistono prove certe di come la quantità di informazioni ricavabili dall'analisi della documentazione presentata alle agenzie regolatorie sia di gran lunga superiore a ciò che è possibile evincere dall'analisi della letteratura scientifica. Ancora più importante è che queste informazioni "sommese" modificano nella sostanza la percezione e la conoscenza circa l'efficacia e la sicurezza dei farmaci [18]. Diversi studi condotti a livello americano hanno confrontato i risultati di revisioni sistematiche con meta-analisi ottenute includendo solo gli studi pubblicati oppure gli studi pubblicati e dati ottenuti dall'analisi dei file dell'FDA. In circa il 90% dei casi la stima delle meta-analisi cambiava, con un'equa distribuzione dei casi di sovrastima e sottostima dell'effetto reale [19, 20].

### La policy dell'EMA

Con la *roadmap* 2011-2015 l'EMA ha delineato una serie di iniziative e decisioni strategiche aventi come obiettivo una maggiore trasparenza sulle attività e procedure dell'Agenzia stessa, ma anche e soprattutto sui farmaci approvati, il loro sviluppo clinico e la loro sicurezza [21].

Nel 2010 l'EMA ha emesso la prima policy per la regolamentazione della richiesta e dell'accesso ai dati in suo possesso [22]. Una recente analisi riporta gli effetti dell'implementazione di questa policy [23]. Nel periodo 2010-2012 l'EMA ha ricevuto 455 richieste: 302 hanno avuto un esito positivo, in termini più o meno completi. Il numero

#### **Box: alcuni esempi dei vantaggi della collaborazione e condivisione di dati clinici**

- La genomica è tra le aree all'avanguardia nella condivisione dei dati generati dalla ricerca. Gli studi di associazione *genome-wide*, che consentono di identificare variazioni geniche in soggetti affetti o non affetti da una determinata patologia, si basano sullo sforzo collaborativo da parte di diversi gruppi di ricercatori nel mondo in grado di mettere a confronto, in un unico studio, campioni provenienti da diverse centinaia di migliaia di soggetti [40]. Ad esempio, meta-analisi collaborative di studi di associazione *genome-wide* condotte da "consorzi di consorzi" hanno analizzato il DNA di più di 210.000 persone di origine europea e asiatica, delle quali più di 85.000 affetti da malattia coronarica, identificando complessivamente 17 nuove varianti genetiche associate ad un aumento del rischio di infarto e malattia coronarica [41, 42].
- Sono numerosi gli esempi di revisioni sistematiche collaborative di dati clinici in ambito cardiovascolare. *L'Anti-thrombotic Trialists' Collaboration* ha raccolto dati da oltre 200 studi randomizzati e controllati, per un totale di circa 135.000 partecipanti, stabilendo l'efficacia dell'aspirina nel ridurre la mortalità post infarto [43]. Analogamente, una meta-analisi prospettica che ha incluso 14 studi per un totale di oltre 90.000 partecipanti ha dimostrato l'efficacia delle statine nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori (eventi coronarici, rivascolarizzazione, ictus) come effetto della riduzione dei livelli di LDL [44].
- In campo oncologico *L'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* ha dimostrato l'efficacia della radioterapia post chirurgica in termini di ricadute della malattia e mortalità attraverso una meta-analisi di dati individuali da oltre 10.500 donne incluse in 17 RCT. L'enorme quantità di dati raccolta ha permesso di analizzare l'effetto della radioterapia in numerosi sottogruppi, dimostrando che l'efficacia è funzione delle caratteristiche delle pazienti, tanto da poter essere predetta all'inizio della terapia [45].
- Recentemente, l'intero database di uno dei più importanti trial nell'ambito dell'ictus (*International Stroke Trial*) condotto su 19.000 pazienti tra il 1991 e il 1996 è stato messo a disposizione come appendice ad una pubblicazione *open access*, al fine di facilitare la progettazione di nuovi trial clinici e permettere analisi secondarie aggiuntive [46].

mediano di pagine messe a disposizione per richiesta è 88. Il tempo mediano intercorso tra la richiesta e l'accesso a tutti i documenti è stato di 26 giorni. In totale sono state messe a disposizione oltre 1.600.000 pagine in due anni. Circa un quarto delle richieste pervenute è stato archiviato senza che alcun documento venisse reso disponibile. È interessante notare che la maggior parte delle richieste era stata effettuata da industrie farmaceutiche, media e "legal affiliate".

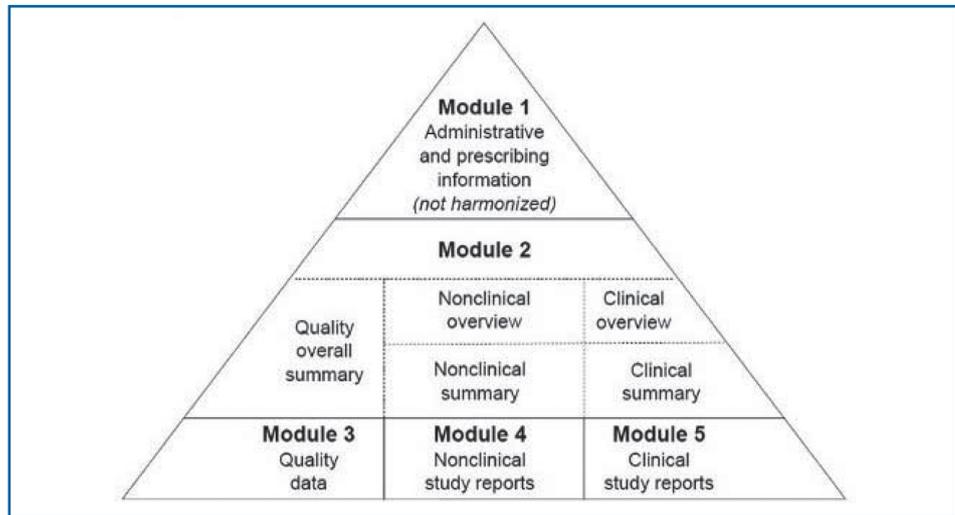
In generale, questa policy costituisce il primo passo verso una maggiore e migliore condivisione dei dati in possesso dell'agenzia regolatoria europea. Come previsto, non tutti hanno accolto favorevolmente questa apertura. Secondo alcuni esponenti delle associazioni delle industrie farmaceutiche, l'attuale sistema che prevede la registrazione dei trial e la pubblicazione dei risultati nei registri pubblici, come *clinicaltrial.gov*, offre già sufficienti garanzie di trasparenza [24]. Inoltre, il settore farmaceutico è per sua natura obbligato a rendere disponibili molte più informazioni rispetto a qualsiasi altro settore industriale. Rendere routine la condivisione dei dati – obietta ancora l'industria – potrebbe "mettere in discussione la privacy dei pazienti, soffocare l'innovazione e consentire ai competitor o a ricercatori spregiudicati di utilizzare le informazioni" [25]. Nell'aprile del 2013 due aziende farmaceutiche americane, AbbVie e InterMune, hanno bloccato temporaneamente la possibilità di accedere a dati dei loro prodotti farmaceutici, citando in sede legale l'EMA per aver potenzialmente diffuso dati commercialmente sensibili [26-28]. Fortunatamente, nel dicembre del 2013 la Corte di giustizia europea ha annullato queste ingiunzioni nei confronti dell'EMA, chiedendo ad AbbVie e InterMune di dimostrare quali "seri e irreparabili danni possano conseguire alla disseminazione dei documenti in questione". È auspicabile che la Corte europea valuti qualsiasi impedimento al raggiungimento di una piena trasparenza dei dati clinici come un grave danno per tutta la comunità scientifica e la società in generale.

L'iniziativa cardine di tutta la "Transparency policy" dell'EMA è la pubblicazione proattiva dei dati contenuti nei dossier regolativi sottoposti all'Agenzia al termine del processo di valutazione. Quest'ultima iniziativa renderebbe disponibili in un database pubblico numerose parti del dossier regolativo. I dati raccolti durante lo studio clinico su ogni singolo paziente incluso diventerebbero inoltre disponibili dopo una richiesta formale che ne illustri l'uso per scopi di ricerca e previa autorizzazione di tale richiesta da parte dell'Agenzia. Questa policy è stata descritta in un primo *draft* preparato nel giugno del 2013 e aperto alla discussione attraverso una consultazione pubblica [29]. Alcuni elementi chiave di questa policy e spunti di riflessione sul tema dell'accessibilità dei dati delle agenzie regolatorie per migliorare la conoscenza sull'efficacia e sicurezza dei farmaci verranno qui successivamente affrontati.

#### A quali dati si riferisce la policy dell'EMA

I dati clinici presentati dal richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo farmaco, l'industria farmaceutica, sono racchiusi nel dossier regolativo. Il formato adottato dalle principali agenzie regolatorie mondiali è il cosiddetto *Common Technical Document* (CTD) nel quale tutta la documentazione è organizzata in moduli standard [30]. In particolare, esistono riassunti più o meno critici degli studi clinici all'interno del modulo 2 e documenti standardizzati che descrivono in modo molto dettagliato la pianificazione, la conduzione e i risultati di ogni studio clinico nel modulo 5 (**Figura 1**). Questi ultimi documenti, detti *clinical study report* (CSR) racchiudono in centinaia di pagine le informazioni puntuali su ogni trial presentato a supporto della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, dagli studi di biodisponibilità, farmacodinamica e farmacocinetica, fino agli studi pivotal di fase III ed eventuali studi post-marketing. Per ogni studio sono riportate informazioni sulla popolazione inclusa, i dettagli sul farmaco e l'eventuale terapia di confronto, sulla metodologia e la statistica e ovviamente sono descritti i risultati ottenuti in termini di efficacia e di sicurezza (*outcome* primario ed eventuali *outcome* secondari ed esplorativi). I CSR dovrebbero inoltre contenere i dati raccolti durante lo studio clinico per ogni singolo paziente (*Case Report Forms* e *Individual Patient Listings*). Le **tabelle 1 e 2** elencano le parti cliniche contenute nel dossier regolativo secondo il *Common Technical Document* per la registrazione dei prodotti farmaceutici per uso umano [30].

**Figura 1**  
Struttura del dossier  
registrativo (Common  
Technical Document) [30]



**Tabella 1** Parti cliniche contenute nel Modulo 2 del dossier registrativo secondo il *Common Technical Document* per la registrazione dei prodotti farmaceutici ad uso umano [30].

<p><b>2.5 CLINICAL OVERVIEW</b> Preamble Table of Contents Detailed Discussion of Content of the Clinical Overview Sections 2.5.1 Product Development Rationale 2.5.2 Overview of Biopharmaceutics 2.5.3 Overview of Clinical Pharmacology 2.5.4 Overview of Efficacy 2.5.5 Overview of Safety 2.5.6 Benefits and Risks Conclusions 2.5.7 Literature References</p> <p><b>2.7 CLINICAL SUMMARY</b> Preamble Table of Contents Detailed Guidance on Sections of the Clinical Summary 2.7.1 Summary of Biopharmaceutical Studies and Associated Analytical Methods 2.7.1.1 Background and Overview 2.7.1.2 Summary of Results of Individual Studies 2.7.1.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies 2.7.1.4 Appendix 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies</p>	<p>2.7.2.1 Background and Overview 2.7.2.2 Summary of Results of Individual Studies 2.7.2.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies 2.7.2.4 Special Studies 2.7.2.5 Appendix 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy 2.7.3.1 Background and Overview of Clinical Efficacy 2.7.3.2 Summary of Results of Individual Studies 2.7.3.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies 2.7.3.4 Analysis of Clinical Information Relevant to Dosing Recommendations 2.7.3.5 Persistence of Efficacy and/or Tolerance Effects 2.7.3.6 Appendix 2.7.4 Summary of Clinical Safety 2.7.4.1 Exposure to the Drug 2.7.4.2 Adverse Events 2.7.4.3 Clinical Laboratory Evaluations 2.7.4.4 Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to Safety 2.7.4.5 Safety in Special Groups and Situations 2.7.4.6 Post-marketing Data 2.7.4.7 Appendix 2.7.5 Literature References 2.7.6 Synopses of Individual Studies</p>
---	---

**Tabella 2** Parti cliniche contenute nel Modulo 5 del dossier registrativo secondo il *Common Technical Document* per la registrazione dei prodotti farmaceutici ad uso umano [30].

<p><b>MODULE 5 (clinical study reports)</b> Preamble Detailed Organisation of Clinical Study Reports and Related Information in Module 5 5.1 Table of Contents of Module 5 5.2 Tabular Listing of All Clinical Studies 5.3 Clinical Study Reports 5.3.1 Reports of Biopharmaceutical Studies 5.3.1.1 Bioavailability (BA) Study Reports 5.3.1.2 Comparative BA and Bioequivalence (BE) Study Reports 5.3.1.3 In Vitro – In Vivo Correlation Study Reports 5.3.1.4 Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies 5.3.2 Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics Using Human Biomaterials 5.3.2.1 Plasma Protein Binding Study Reports 5.3.2.2 Reports of Hepatic Metabolism and Drug Interaction Studies 5.3.2.3 Reports of Studies Using Other Human Biomaterials</p>	<p>5.3.3 Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies 5.3.3.1 Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports 5.3.3.2 Patient PK and Initial Tolerability Study Reports 5.3.3.3 Intrinsic Factor PK Study Reports 5.3.3.4 Extrinsic Factor PK Study Reports 5.3.3.5 Population PK Study Reports 5.3.4 Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies 5.3.4.1 Healthy Subject PD and PK/PD Study Reports 5.3.4.2 Patient PD and PK/PD Study Reports 5.3.5 Reports of Efficacy and Safety Studies 5.3.5.1 Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication 5.3.5.2 Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies 5.3.5.3 Reports of Analyses of Data from More than One Study 5.3.5.4 Other Study Reports 5.3.6 Reports of Post-Marketing Experience 5.3.7 Case Report Forms and Individual Patient Listings 5.4 Literature References</p>
---	---

Nella policy dell'EMA questi dati o documenti sono classificati in tre categorie:

- Categoria 1: comprende dati/documenti con informazioni commercialmente confidenziali definiti come tali solo in casi giustificati. Questi dati/documenti non saranno resi disponibili ma potranno essere richiesti all'Agenzia (vedere sezione successiva "Protezione dei dati commerciali").
- Categoria 2: comprende dati/documenti senza informazioni personali confidenziali. Questi dati/documenti, che includono la gran parte dei CSR, saranno consultabili pubblicamente e scaricabili gratuitamente dal sito dell'EMA, non appena conclusa la valutazione della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio.
- Categoria 3: comprende dati/documenti con informazioni personali confidenziali. Questi dati/documenti, che includono i *Case Report Forms* e *Individual Patient Listings*, saranno resi disponibili attraverso un meccanismo di accesso controllato (vedere sezione successiva "Accesso controllato ai dati individuali").

#### Accesso prospettico e solo al termine del processo di autorizzazione

L'ambito di applicazione della policy dell'EMA riguarda, allo stato attuale, soltanto i dati che saranno presentati all'Agenzia dal momento dell'entrata in vigore della policy stessa, presumibilmente dalla metà del 2014 in poi. La natura prospettica di questa policy, giustificata da motivi tecnici e presumibilmente etici (vedere sezione successiva "Protezione dei dati personali e rispetto del consenso informato") rappresenta un limite importante. I dati attualmente in possesso dell'Agenzia o quelli relativi a prodotti già in commercio presentati all'Agenzia durante il normale *life-cycle* dei medicinali continueranno a essere resi disponibili su richiesta "on reactive basis". Questo processo, almeno nel passato, si è dimostrato tutt'altro che semplice e lineare [31]. La motivazione principale cui si appella l'Agenzia per giustificare queste difficoltà è legata al formato con il quale l'EMA riceve i dati nei dossier regolativi. Spesso nei CSR sono inclusi dati personali dei pazienti coinvolti nelle sperimentazioni e dati commercialmente confidenziali che devono quindi essere eliminati o oscurati prima di rendere possibile la condivisione degli interi documenti (Pignatti *personal communication*, ottobre 2013). L'EMA dovrà quindi pretendere che i dati clinici all'interno del dossier regolativo vengano presentati in modo standard e che siano chiaramente indicati i dati personali o confidenziali. La verifica formale della correttezza e completezza della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe in qualche modo considerare anche questi aspetti. I dati individuali, oltre che anonimi, dovrebbero essere presentati in un formato facilmente comprensibile, consultabile e analizzabile, cioè sottoforma di dataset.

Un altro limite all'applicabilità di questa policy è che essa riguarderà solo gli studi clinici sottoposti dallo sponsor all'EMA durante il processo di autorizzazione all'immissione in commercio. Non coprirà dunque gli studi post-marketing condotti da sponsor accademici o da ricercatori indipendenti. Ciò è comprensibile dato il ruolo dell'EMA e l'attuale *framework* legislativo che non prevede l'utilizzo di studi indipendenti per scopi regolativi. È comunque auspicabile che in futuro l'Agenzia diventi il depositario dell'intero pacchetto informativo relativo all'efficacia e alla sicurezza dei farmaci che approva, indipendentemente da chi ha generato le evidenze scientifiche, e possa valutarlo nella sua interezza, al fine di stabilire con maggiore accuratezza il reale valore e profilo dei medicinali.

## Protezione dei dati commerciali

*I risultati degli studi preclinici e clinici non hanno motivo di stare nei cassetti*

La possibilità di condividere dati generati dalla ricerca clinica migliorerà lo sviluppo farmaceutico? O rappresenterà un potenziale pericolo per la possibile violazione di informazioni potenzialmente confidenziali e dal valore commerciale? Questa domanda attualmente aperta rappresenta uno dei principali motivi di preoccupazione tra chi è contrario alla condivisione dei dati generati dalla ricerca o quantomeno cauto nell'accettarla. La protezione dei dati commerciali è chiaramente indispensabile: dettagli su molecole, formulazioni, processi produttivi e analitici sono ovviamente da considerare ad alto valore commerciale e quindi da tutelare così come garantito dalle normative brevettuali. La policy di trasparenza delle agenzie regolatorie riguarda invece i dati clinici (e preclinici) che difficilmente possono essere considerati informazioni commerciali per la loro natura intrinseca e per come vengono generati [32]. Una recente

discussione a livello del parlamento inglese ha sancito che la mancata trasparenza circa i dati generati dagli studi clinici è un comportamento non più accettabile. Il governo inglese, in linea con le opinioni del Parlamento e della Commissione europea, ha confermato che, una volta terminato il processo autorizzativo, i dati contenuti nei CSR non possono essere considerati commercialmente confidenziali [33, 34].

La policy dell'EMA è esplicita nel definire non commercialmente confidenziali i dati clinici. Tuttavia, l'interpretazione secondo cui per "dato commercialmente confidenziale" si intende qualsiasi informazione (*trade secrets* e *commercial confidences*) che può compromettere l'interesse economico legittimo del proprietario si espone a letture potenzialmente ambigue o scorrette. È comprensibile che questo approccio derivi dal tentativo dell'EMA di conciliare posizioni divergenti di differenti gruppi portatori di interessi. Tuttavia, una volta garantita la protezione della proprietà intellettuale, sarà necessario vigilare attentamente sull'applicazione di questa definizione. Ad esempio, i risultati negativi di uno studio o gli effetti avversi di un trattamento potrebbero in qualche modo essere considerati dal produttore come dati in grado di compromettere l'interesse economico dell'azienda, ma è chiaro che l'interesse di conoscenza e salute pubblica deve prevalere [35].

## Protezione dei processi decisionali dell'EMA e della Commissione Europea

*La comunità scientifica può affiancare e integrare le valutazioni dell'agenzia regolatoria.*

Così come formulata, la policy dell'EMA rende accessibili i dati solo al termine del processo di autorizzazione all'immissione in commercio, al fine di garantire l'indipendenza della valutazione da parte dell'Agenzia e della Commissione Europea, che è l'organo deputato a ratificare l'autorizzazione stessa. Ovviamente l'autorità dell'EMA come organo valutativo non deve essere messa in discussione, ma sarebbe importante riflettere sul possibile contributo complementare che analisi indipendenti potrebbero dare anche in corso di valutazione. Data la mole e la complessità dei dati presenti nel dossier registrativo, coinvolgere più persone e competenze nelle valutazioni potrebbe essere un modo per garantire una più approfondita ed equilibrata valutazione. Vero è che l'EMA già si avvale di competenze esterne, presenti negli *working party* che supportano l'Agenzia nelle sue decisioni sui nuovi farmaci. Ed è vero che la stretta tempistica delle procedure di registrazione rende improbabile che ulteriori gruppi esterni all'EMA possano dare contributi estesi alla valutazione. D'altra parte, più letture indipendenti degli stessi dati potrebbero far emergere particolari criticità, altrimenti difficilmente rilevabili. Consentire che i dati vengano resi disponibili anche prima della conclusione del processo registrativo pone l'Agenzia sotto una condizione di pressione esterna? In qualche misura forse sì. Tuttavia è difficile negare che anche durante il processo di valutazione l'Agenzia subisca già pressioni, normalmente sbilanciate a favore dell'industria: i rappresentanti delle aziende incontrano i *regulator* e i loro collaboratori, esistono vere e proprie audizioni in caso di difficoltà nel raggiungere un'opinione finale. Senza citare il fatto che circa l'80% del budget dell'EMA è coperto dalle *fee* pagate dall'industrie farmaceutiche al momento della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio [36]. In questo contesto, l'eventuale pressione esercitata da ricercatori indipendenti che avessero accesso al dossier sembra di scarsa rilevanza.

## Protezione dei dati personali e rispetto del consenso informato

*Il consenso informato non deve essere un impedimento alla ricerca, ma strumento per promuovere la condivisione dei dati.*

Qualunque iniziativa mirata alla trasparenza in medicina in genere e in particolare nella ricerca clinica deve fare i conti con il tema della protezione dei dati personali dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni. Esiste una ragionevole preoccupazione che dati legati allo stato di salute degli individui, come quelli raccolti durante uno studio clinico, possano essere resi pubblici o utilizzati in modo distorto e discriminatorio. Per questo motivo occorre mettere in atto tutte le strategie disponibili per rendere questi dati anonimi, eliminando o mascherando tutte quelle informazioni che potrebbero in qualche modo ricondurre all'individuo. Le persone che partecipano a uno studio clinico dovrebbero essere adeguatamente informate circa il possibile ulteriore utilizzo in forma anonima dei dati raccolti durante lo studio. Il documento di riferimento è sicuramente il consenso informato, che spesso sembra essere uno strumento burocratico di

protezione medico-legale dello sponsor e dello sperimentatore anziché una reale tutela dell'interesse dei pazienti [37]. Se si spiegassero attentamente i vantaggi di un utilizzo più esteso dei loro dati e le misure per rendere minimo il rischio di re-identificazione, è probabile che ben pochi pazienti negherebbero il consenso alla condivisione per scopi di ricerca. Grazie anche all'utilizzo della rete, l'atteggiamento nei confronti della diffusione dei dati riguardanti la propria salute sta profondamente cambiando, almeno in alcune parti del mondo. Iniziative come *Patientslikeme* dimostrano come la condivisione di dati sanitari sia accettabile e accettata, se mirata a migliorare le proprie cure e quelle degli altri [38].

L'EMA dovrebbe vigilare affinché il consenso informato degli studi a essa presentati non ponga barriere alla condivisione dei dati, ma anzi lo incoraggi. In quest'ottica, le frequenti collaborazioni che l'Agenzia ha con le diverse associazioni dei pazienti in Europa potrebbero essere un adeguato terreno per questa discussione. Anche il ruolo dei comitati etici è cruciale allo scopo. La *Health Research Authority*, ente che coordina l'attività dei comitati etici inglesi, ha recentemente elaborato alcune riflessioni su come migliorare la trasparenza nella ricerca clinica [39]. Tra queste c'è proprio uno specifico riferimento al tema del consenso informato e alla necessità che siano evitate tutte le formulazioni che possono rappresentare un ostacolo all'accesso condiviso dei dati generati da quel determinato studio clinico. È auspicabile che anche i comitati etici italiani comprendano l'importanza del loro ruolo nel promuovere una migliore e maggiore trasparenza della ricerca clinica e si dotino di regole altrettanto chiare su questo tema.

## Trasparenza reciproca

*Dovrebbero esserci gli stessi standard di trasparenza per chi produce e chi utilizza i dati clinici.*

Un aspetto importante sottolineato dalla policy dell'EMA è la necessità che le regole della trasparenza si applichino in modo speculare a chi genera e mette a disposizione i dati e a chi effettua analisi successive di questi stessi dati. Le informazioni circa il richiedente e gli scopi per i quali i dati vengono richiesti dovrebbero essere quindi disponibili non appena la richiesta viene accettata o respinta; ciò faciliterebbe anche lo scambio di informazioni su quali analisi sono in corso e quali gruppi di ricercatori si stanno occupando di un determinato problema, incentivando le collaborazioni e, allo stesso tempo, diminuendo il rischio di duplicazioni. A chi voglia accedere ai dati viene chiesto di pubblicare in un periodo ragionevole di tempo (1 anno dopo aver ottenuto l'accesso) i risultati delle analisi secondarie, citando adeguatamente la fonte dei dati originali. Ciò a garanzia di una totale trasparenza per tutte le parti in causa. Per questo motivo non risulta chiara la proposta dell'EMA di non rendere immediatamente disponibili le informazioni circa il richiedente e gli scopi per i quali i dati vengono richiesti. Se l'intento è proteggere chi richiede dati per analisi secondarie crediamo che proprio la trasparenza sia la forma migliore per tutelare chiunque da pressioni esterne. La raccomandazione è quindi quella di pubblicare le informazioni sul richiedente e gli scopi per i quali i dati vengono richiesti non appena la richiesta viene accettata o respinta; in quest'ultimo caso le ragioni del rifiuto dovrebbero essere ovviamente esplicitate.

## Accesso controllato ai dati individuali

*L'accesso ai dati individuali dovrebbe essere concesso da un comitato indipendente a tutti i ricercatori che ne facciano adeguata richiesta.*

Come precedentemente descritto i dati/documenti della categoria 3, quelli cioè contenenti informazioni personali confidenziali, verranno resi disponibili attraverso un accesso controllato. Questo comporta la necessità di una corretta de-identificazione dei dati, oltre alla formale richiesta all'EMA. Alcuni requisiti per poter effettuare questa richiesta sono elencati nella *draft policy*, ma alcuni di essi risultano particolarmente critici e non totalmente chiari.

L'accesso viene ragionevolmente accordato a un richiedente che fornisce i propri dettagli ed esplicita gli obiettivi delle analisi che intende effettuare. Non è chiaro però il motivo per cui il richiedente debba essere una persona o un'entità legale stabilita nell'Unione Europea. Anche il frequente riferimento a evitare analisi che possano essere considerate al di fuori dei "limiti e obiettivi del consenso informato" sembra oscuro e in qualche modo pericoloso. Potrebbe infatti essere utilizzato in modo distorto e inappropriato, ostacolando l'accettazione di numerose richieste e quindi impedire un'efficiente condivisione dei dati.

Tra le condizioni per ottenere l'accesso c'è la condizione di aver ottenuto il parere positivo da parte di un comitato etico. Ma questo genere di valutazioni è fuori dagli scopi e dalle attività dei comitati etici, almeno in molti i Paesi europei. Inoltre, non è chiaro quale sarebbe il comitato etico competente (quello che ha originariamente approvato il protocollo? quello a cui afferiscono i richiedenti, se disponibile?). Piuttosto che coinvolgere i comitati etici, che probabilmente renderebbero ancora più evidenti le disomogeneità di giudizio tra diversi Paesi europei, sarebbe opportuno valutare la possibilità che l'intera richiesta di accesso ai dati fosse valutata da un *board* indipendente, stabilito a livello europeo. Questo possibile "*Data Access Review Board*" dovrebbe idealmente valutare la legittimità della richiesta di accesso ai dati, l'esistenza di possibili conflitti di interesse, le competenze del richiedente per effettuare le analisi pianificate e la sua affidabilità per quanto riguarda il rispetto delle norme previste dall'accesso controllato. Questo *board* dovrebbe essere indipendente anche dall'EMA stessa, al fine di evitare qualsiasi tipo di conflitto di interesse, e potrebbe includere nella sua valutazione l'analisi degli aspetti etici e del potenziale rischio di re-identificazione dei pazienti.

## Conclusioni

La *Transparency policy* promossa dall'EMA e aperta a una consultazione pubblica nel corso del 2013 rappresenta una prima risposta all'esigenza crescente di una condivisione dei dati clinici sottoposti all'agenzia regolatoria. Tale condivisione non soddisfa solo un bisogno astratto di trasparenza, ma è utile strumento per una più ampia e approfondita valutazione dell'evidenza circa l'efficacia e la sicurezza dei farmaci: la comunità scientifica può affiancare e integrare le valutazioni dell'agenzia regolatoria, pur senza volerne surrogare, e tantomeno sostituire, il ruolo. Senza contare poi che la ricerca indipendente può trarre spunto dai risultati degli studi registrativi per esplorare altre ipotesi, relative per esempio a sottogruppi di pazienti, a *marker* predittivi di beneficio o di rischio, etc., il tutto a vantaggio dei pazienti e delle strutture di salute pubblica. Proprio per il contributo che la comunità scientifica può offrire alla valutazione della documentazione in appoggio alla richiesta di autorizzazione in commercio di un nuovo farmaco, l'accesso ai dati dovrebbe essere consentito quanto prima possibile, senza temere che questo possa minare l'indipendenza dell'autorità regolatoria o assolvere questa dalle sue responsabilità.

L'accessibilità ai dati clinici è legittimata dal fatto che, anche se il fine del privato che è formalmente proprietario dei dati è squisitamente commerciale, il pubblico vi contribuisce largamente. Vi contribuisce l'accademia attraverso la ricerca di base che individua i meccanismi fisiopatologici con cui i farmaci devono interagire; vi contribuiscono le strutture e il personale della sanità pubblica che rendono possibile la ricerca clinica; e soprattutto vi contribuiscono i pazienti che a tale ricerca si prestano con generosa gratuità.

Gli obiettivi che la policy dell'EMA si pone possono essere pienamente raggiunti, se non si pongono pretestuose restrizioni lungo il percorso. La prima cosa da evitare è una malintesa confidenzialità dei dati: la segretezza è giustificabile solo per i dati riguardanti la copertura brevettuale del prodotto; i risultati degli studi preclinici e clinici non hanno motivo per essere tenuti segreti. Ovviamente va rispettata la privacy dei pazienti, alla cui identità non deve essere concesso risalire. Ma questo non può essere un pretesto per non consentire l'accesso a i dati clinici, perché oggi esistono gli strumenti per rendere anonimi tali dati. La prospettiva dell'identificazione dei pazienti coinvolti nello studio non deve essere strumentalizzata per impedire l'accesso ai loro dati. Questo, invece, spesso avviene inserendo una specifica clausola tranquillizzante nel consenso informato. La promessa che i dati non verranno utilizzati da altri se non dallo sponsor e comunque per nessun altro motivo se non quelli previsti dallo studio rappresenta semmai un'espropriazione indebita delle tante ulteriori potenzialità che una singola donazione di sé da parte del paziente offre.

Giustamente l'accesso ai dati individuali va motivato e la richiesta deve essere avanzata da personale scientifico qualificato. Queste informazioni non devono restare segrete, nemmeno *pro tempore* come l'EMA propone. In questo caso, infatti, la trasparenza funziona come un fattore di protezione dello sperimentatore oltre che di garanzia per

il pubblico. Inoltre, queste informazioni possono stimolare collaborazioni e al tempo stesso evitare la duplicazione di ricerche analoghe. Contrariamente a quanto l'attuale proposta dell'EMA prevede, l'accesso deve poter essere richiesto da e concesso a ricercatori al di fuori dell'UE. Dell'opportunità della richiesta dovrebbe decidere un organismo indipendente a livello europeo. Tale decisione non può essere affidata all'eterogeneità di criteri e di giudizio dei tanti comitati etici sparsi sul continente e tantomeno all'EMA stessa.

Da una lettura approfondita della policy sulla pubblicazione e l'accesso ai dati appare evidente il tentativo dell'EMA di coniugare e bilanciare la richiesta di un'ampia condivisione dei dati al fine di migliorare le analisi indipendenti dei dati sottoposti all'Agenzia e la necessità di proteggere i dati personali e quelli commercialmente confidenziali. Secondo quanto riportato dal sito dell'EMA durante la fase di consultazione pubblica sono stati inviati più di 1000 commenti da parte di ricercatori, istituzioni pubbliche e private e gruppi della società civile. L'impegno dell'EMA è quello di chiarire gli aspetti critici del documento e rifinire la policy sulla base dei commenti ricevuti, al fine di ottenere il maggiore consenso possibile. La discussione finale e l'implementazione della policy è attesa per la metà del 2014.

## Bibliografia

- [1]. Goldacre B. *Bad pharma*. London: Fourth Estate. 2012.
- [2]. Healy D. *Pharmageddon*. University of California Press. 2012.
- [3]. Topol EJ. Failing the public health—rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351:1707–1709.
- [4]. Doshi P. Neuraminidase inhibitors—the story behind the Cochrane review. *BMJ* 2009; 339:5164.
- [5]. Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, et al. Trial Publication after Registration in ClinicalTrials.gov: A Cross-Sectional Analysis. *PLoS Med* 2009; 6:e1000144.
- [6]. Jones CW, Handler L, Crowell KE, Keil LG, et al. Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis. *BMJ* 2013; 347:6104-6112.
- [7]. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, et al. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: MRO00006.
- [8]. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, et al. Empirical Evidence for Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials Comparison of Protocols *JAMA* 2004; 291:2457-2465.
- [9]. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, et al. Comparison of Registered and Published Primary Outcomes in Randomized Controlled Trials *JAMA*. 2009; 302:977-984.
- [10]. All Trials Registered, All Results Reported. Disponibile al sito [www.alltrials.net](http://www.alltrials.net). Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [11]. Smith R. Classical peer review: an empty gun. *Breast Cancer Research* 2010; 12(Suppl 4):S13.
- [12]. Goodle F. We want raw data now. *BMJ* 2009; 339:b5405.
- [13]. Goldacre B. Are clinical trial data shared sufficiently today? No. *BMJ* 2013;347:f1880.
- [14]. Sharing clinical research data: Workshop summary. IOM (Institute of Medicine), 2013. Washington, DC: The National Academies Press.
- [15]. Stewart LA, Tierney JF. To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. *Eval Health Prof* 2002; 25:76-97.
- [16]. Garattini S, Bertele' V. Toward new legislation on drugs in Europe. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2002; 2:51-56.
- [17]. Garattini S, Bertele' V, Li Bassi L. Light and shade in the proposed revision of EU drug regulatory legislation. *Lancet* 2003; 361:635-636.
- [18]. Wieseler B, Wolfram N, McGauran N, Kerekes MF, et al. Completeness of Reporting of Patient-Relevant Clinical Trial Outcomes: Comparison of Unpublished Clinical Study Reports with Publicly Available Data. *PLoS Medicine* 2013; 10:e1001526;
- [19]. Hart B, Lundh A, Bero L. Effect of reporting bias on meta-analyses of drug trials: reanalysis of meta-analyses. *BMJ* 2012; 344:d7202.
- [20]. Rising K, Bacchetti P, Bero L. Reporting Bias in Drug Trials Submitted to the Food and Drug Administration: Review of Publication and Presentation. *PLoS Med* 2008; 5:e217.
- [21]. European Medicines Agency transparency policy. Disponibile al sito [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/special\\_topics/document\\_listing/document\\_listing\\_000187.jsp&mid=WC0b01ac0580556179](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000187.jsp&mid=WC0b01ac0580556179). Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [22]. European Medicines Agency policy on access to documents (related to medicinal products for human and veterinary use): POLICY/0043. Disponibile al sito [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/11/WC500099473.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/11/WC500099473.pdf). Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [23]. Doshi P, Jefferson T. The first 2 years of the European Medicines Agency's policy on access to documents: secret no longer. *JAMA Intern Med*. 2013; 11:380-382.
- [24]. Principle for Responsible Clinical Trial Data Sharing. Disponibile al sito <http://transparency.efpia.eu/uploads/Modules/Documents/data-sharing-prin-final.pdf>. Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [25]. Castellani J. Are clinical trial data shared sufficiently today? Yes *BMJ* 2013; 347:f1881.
- [26]. Kmietowicz Z. European regulator is ordered not to release clinical study documents. *BMJ* 2013; 346:f2846.
- [27]. Kmietowicz Z. Drug firms take legal steps to prevent European regulator releasing data *BMJ* 2013; 346:f1636.
- [28]. Dyer C. European drug agency's attempts to improve transparency stalled by legal action from two US drug companies. *BMJ* 2013; 346:f3588.
- [29]. European Medicines Agency. Draft policy 70: Publication and access to clinical-trial data. Disponibile al sito [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/06/WC500144730.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/06/WC500144730.pdf). Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [30]. International Conference on Harmonisation (ICH), Common Technical Document. Disponibile al sito [www.ich.org/products/ctd.html](http://www.ich.org/products/ctd.html) Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [31]. Doshi P, Jefferson T, Del Mar C. The Imperative to Share Clinical Study Reports: Recommendations from the Tamiflu Experience. *PLoS Med* 2012; 9:e1001201.

- [32]. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, Leufkens H, Rasi G. Open Clinical Trial Data for All? A View from Regulators. *PLoS Med* 2012; 9:e1001202.
- [33]. Department of Health Government response to the House of Commons Science and Technology Committee inquiry into clinical trial. Disponibile al sito [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/259495/Response\\_to\\_the\\_hoc\\_science\\_and\\_technology\\_committee\\_inquiry.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/259495/Response_to_the_hoc_science_and_technology_committee_inquiry.pdf). Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [34]. O'Dowd. MPs condemn UK clinical trials system for its "invisible" results. *BMJ* 2013; 347:f5641.
- [35]. Gøtzsche PC. AbbVie considers harms to be commercially confidential information: sign a petition *BMJ* 2013; 347:e7569.
- [36]. European Medicines Agency Funding. Disponibile al sito [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000130.jsp&mid=WCOB01ac0580029336](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000130.jsp&mid=WCOB01ac0580029336)
- [37]. Chalmers I, Lindley RI. Double standards in informed consent. In: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books, 2001: 266–275.
- [38]. Patients like me. Disponibile al sito <https://www.patientslikeme.com/>. Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [39]. The HRA interest in good research conduct transparent research. May 2013. Disponibile al sito <http://www.hra.nhs.uk/documents/2013/08/transparent-research-report.pdf> Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [40]. Manolio TA. Genome wide association studies and assessment of the risk of disease. *NEJM* 2010; 363: 166–176.
- [41]. Coronary Artery Disease (C4D) Genetics Consortium. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011; 43:339-344.
- [42]. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, Reilly MP, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2011; 43(4):333-338.
- [43]. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
- [44]. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* . 2005; 366:1267-1278.
- [45]. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet* 2011;378(9804):1707–1716.
- [46]. Sandercock PAG, Niewada M, Członkowska A. for the International Stroke Trial Collaborative Group The International Stroke Trial database. *Trials* 2011; 12:101.