

# Ensayos clínicos, buena práctica de publicación y regulaciones legislativas



Vicente Alfaro

Departamento de Fisiología. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

## Baja tasa de publicación de los ensayos clínicos

Un estudio reciente que realizó un seguimiento de los ensayos clínicos aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínic de Barcelona mostró que, de 158 ensayos clínicos aprobados por dicho comité durante el año 1997, sólo 38 se habían publicado posteriormente o estaban aceptados, en el momento de realizar el análisis y, por lo tanto, «en prensa»<sup>1</sup>. Esto representa que menos de la tercera parte de los resultados de los ensayos clínicos llevados a cabo durante ese período en ese hospital, que de hecho es uno de los más activos de todo el país en cuanto a investigación clínica, se difundieron finalmente en la prensa científica. Los autores mencionaban en su trabajo que, de acuerdo con otras opiniones expresadas previamente<sup>2-4</sup>, la difusión pública de la investigación clínica constituye un requerimiento ético importante adicional a los ya habituales según las normas de buena práctica clínica. De esta forma, tanto los comités éticos como las agencias reguladoras, las instituciones públicas y privadas donde se realizan los ensayos clínicos, las sociedades científicas o los propios editores de las revistas científicas deberían velar por la divulgación pública de los datos<sup>5</sup>.

En respuesta a este estudio pionero en el tema en España, miembros de otro CEIC español (el CEIC del Hospital de la Vall d'Hebron, también de Barcelona) evaluaron la publicación de los resultados de los ensayos clínicos realizados en su hospital entre 1997 y 1999<sup>6</sup>. De un total de 217 ensayos clínicos, sólo se publicaron los resultados de 44 estudios (un 20%), con un tiempo mediano desde la finalización del estudio hasta su publicación de 505 días. Estos autores observaron que la tasa de publicación para los ensayos multicéntricos internacionales fue hasta 2 veces superior en comparación con la tasa de publicación de los ensayos clínicos nacionales (el 24 frente al 6%, respectivamente).

Los conflictos de interés en la investigación clínica siempre han sido un aspecto crucial del debate científico y ético en esta área y, obviamente, no sólo en nuestro país sino en todo el mundo<sup>7,8</sup>. Un análisis realizado en EE.UU. mostraba en 1997 que hasta un 27% de los ensayos clínicos tenían un retraso de hasta 6 meses en la publicación de los resultados<sup>9</sup>. Asimismo, un artículo de análisis de Chalmers<sup>10</sup> publicado en 1990 ya ponía de manifiesto que muchos de los resultados de los ensayos clínicos nunca se publicaban. Otro análisis sistemático realizado recientemente sobre ensayos clínicos publicados entre 1966 y 2002 (búsqueda realizada en MEDLINE) o entre 1980 y 2002 (búsqueda rea-

lizada en Embase) revelaba también un sesgo sistemático hacia la publicación de resultados positivos, en muchos casos generado por la selección de un grupo comparativo o control inadecuado para los objetivos reales del estudio<sup>11</sup>.

En áreas como la oncología es frecuente hallar muchos estudios que se presentan como pósters o comunicaciones orales en las reuniones anuales de las principales sociedades científicas del área. De este modo, por ejemplo, los *proceedings* de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) se emplean regularmente como referencias en numerosos trabajos sobre tratamientos antitumorales. Sin embargo, estos resúmenes no deben representar un sustituto de la publicación completa de los resultados de los ensayos clínicos, dado lo limitado de la información que contienen<sup>5</sup>. Un estudio evaluó la tasa de publicación de 510 resúmenes correspondientes a ensayos clínicos aleatorizados y controlados de fase III presentados en las reuniones anuales de ASCO entre 1989 y 1998<sup>12</sup>. Un 26% no se había publicado 5 años después de su presentación en la reunión anual de ASCO correspondiente a cada estudio. Cuando se consideró la significación de los resultados hallados, un 81% de los estudios significativos se había publicado, frente a un 68% de los estudios considerados menos significativos (la diferencia hallada fue significativa,  $p < 0,001$ ). Este hecho confirmaba la existencia del sesgo de publicación en cuanto a fomentar más la publicación de los resultados considerados «positivos». Los estudios presentados como comunicaciones orales se publicaron en un período significativamente más corto. También se halló que los estudios con industrias farmacéuticas como promotores se publicaron antes que los estudios con grupos corporativos como promotores o en los que no se especificaba quién era el promotor del ensayo clínico<sup>12</sup>.

## ¿Por qué publicar los ensayos clínicos?

Desde un punto de vista de diseño experimental, el ensayo clínico es el tipo de estudio más sólido para establecer la eficacia y la seguridad de un fármaco antes de su comercialización. La publicación de los resultados de un ensayo clínico como artículo científico en una revista con proceso de revisión por pares (*peer-review*) es la forma más eficiente y fiable para la difusión de los resultados. Independientemente del área terapéutica o del producto estudiado, investigar con fármacos implica seguir las reglas establecidas por el método científico<sup>13-17</sup>: a) comprender el problema objeto de la investigación; b) establecer una hipótesis y un procedimiento de razonamiento/decisión de tipo deductivo; c) recoger los datos; d) analizar cuidadosamente los datos previamente obtenidos; e) interpretar los hallazgos obtenidos durante el procedimiento experimental, y f) extraer conclusiones que puedan extrapolarse a otros casos o investigaciones. Un aspecto relevante de la investigación que sigue el método científico es que el experimento puede llegar a ser

Correspondencia: Dr. V. Alfaro.  
Departamento de Fisiología. Universidad de Barcelona.  
Avda. Diagonal, 645. 08028 Barcelona. España.  
Correo electrónico: valfaro@ub.edu

Recibido el 24-2-2004; aceptado para su publicación el 16-4-2004.

reproducido por otros investigadores si se facilitan con detalle los pormenores de dicho trabajo de investigación, como puede ser el caso de un artículo científico. De hecho, la organización de los artículos científicos es fiel a los pasos básicos que se establecen en el método científico<sup>18</sup>. La investigación realizada llega realmente al final del procedimiento experimental definido por el método científico mediante su publicación<sup>18</sup>. Antes de escribir el artículo científico analizaremos detalladamente los datos, pero también interpretaremos los hallazgos y ofreceremos conclusiones. Estos datos se convierten entonces en públicos con el formato de artículo científico editado en una revista científica, de forma que otros investigadores pueden leer nuestros resultados<sup>19-21</sup>. Este hecho ayuda a la ciencia/medicina, ya que el progreso en esta área es colaborativo y depende del trabajo de muchos investigadores, no sólo de unos pocos grupos, a la vez que la evolución de la ciencia es un fenómeno a largo plazo. No obstante, la publicación de un ensayo clínico no es un proceso fácil de conducir. Un ensayo clínico multicéntrico implica diferentes investigadores de diversos centros con una contribución distinta según el nivel de reclutamiento de pacientes alcanzado. De este modo, la decisión acerca de la autoría puede resultar compleja dado el gran número de investigadores implicados, aunque habitualmente el primer autor será el investigador que haya facilitado el mayor número de pacientes o el que haya contribuido más desde un punto de vista intelectual<sup>22</sup>. El artículo puede escribirlo un investigador, un empleado de la compañía promotora del ensayo o un escritor médico profesional, si bien los autores deben revisar el trabajo antes de su sumisión editorial.

### Guías de buena práctica de publicación

Algunos de los aspectos más criticados de los estudios promovidos por compañías farmacéuticas, tales como la no publicación de estudios con resultados negativos o no favorables para los intereses de las compañías<sup>4</sup> o una designación cuestionable de la autoría de los artículos<sup>23,24</sup>, no son, desde luego, característicos sólo de estudios promovidos por compañías farmacéuticas, sino que dicho problema se extiende también, por ejemplo, a la investigación realizada por investigadores públicos de universidades o de centros públicos de investigación. Documentos como los Requisitos Uniformes del International Committee of Science Editors (ICMJE) ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), la propuesta CONSORT sobre cómo informar de los resultados de ensayos clínicos aleatorizados<sup>25</sup>, la propuesta QUOROM sobre cómo informar de los metaanálisis surgidos a partir de ensayos clínicos aleatorizados<sup>26</sup> o las propias instrucciones para los autores de las diferentes revistas son útiles, desde luego, para los autores, pero ninguno de estos documentos se creó para contemplar los aspectos específicos de los ensayos clínicos promovidos por compañías.

Una primera iniciativa para establecer unas normas de buena práctica de publicación fue promovida por el Committee on Publication Ethics (COPE), organización fundada en 1997 en el Reino Unido con el objetivo de evaluar aspectos relacionados con la investigación y la ética de la publicación científica. Varios miembros del COPE elaboraron un primer borrador en el año 1999 que posteriormente se discutió de forma extensiva. Finalmente, las guías sobre buena práctica de publicación (BPP) salieron a la luz en el año 2000<sup>27,28</sup> y se hallan disponibles de forma gratuita en la página web del COPE ([www.publicationethics.org.uk](http://www.publicationethics.org.uk)). El objetivo de estas guías es recomendar aspectos sobre el diseño del estudio y su aprobación ética, el análisis de los datos, el conflicto de intereses, el proceso de revisión por pares, la publicación re-

dundante, el plagio, los deberes de los editores, las relaciones con los medios, o cualquier aspecto que esté relacionado con una mala conducta en el ámbito de la publicación. No obstante, pese a contemplar algunos aspectos que están implícitos también en la publicación de ensayos clínicos realizados por compañías farmacéuticas, esta guía de BPP del COPE no proporciona instrucciones específicas al respecto para las partes implicadas en este particular proceso.

Aproximadamente por la misma época en que se desarrollaba la guía de BPP del COPE, durante una reunión del Council of Biology Editors (ahora conocido como Council of Science Editors) celebrada en noviembre de 1998 se reconoció que no existía una pauta clara de cómo operaban las diferentes partes implicadas en la publicación de artículos científicos originados de la investigación promovida por compañías privadas<sup>29</sup>. Un grupo de trabajadores de la industria farmacéutica internacional e implicados en la publicación de la investigación llevada a cabo en sus respectivas empresas consideró útil establecer los principios básicos y las normas comunes para realizar dicha publicación con la máxima transparencia. Se creó un grupo de trabajo que desarrolló una guía de BPP con una serie de recomendaciones para las compañías farmacéuticas. El borrador de esta guía de BPP se expuso públicamente para considerar correcciones al texto original. El borrador se envió a 70 compañías farmacéuticas y se discutió con la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America y la Association of the British Pharmaceutical Industry. Asimismo se presentó al Council of Science Editors, la European Association of Science Editors, la American Medical Writers Association y la Cochrane Collaboration. La guía BPP salió finalmente a la luz en el año 2003<sup>30</sup> y su objetivo es fomentar la discusión en este ámbito particular de la publicación de los estudios promovidos por compañías farmacéuticas. Esta guía también se halla disponible de forma gratuita en Internet ([www.gpp-guidelines.org](http://www.gpp-guidelines.org)).

Los 2 principales temas considerados en la guía de BPP son el sesgo de publicación y la relación entre las compañías farmacéuticas y los investigadores. Respecto al primer punto, la BPP pretende reducir el sesgo de publicación por varias vías. De este modo, se anima a las compañías a publicar los resultados de todos los estudios y a evitar la publicación redundante. En este segundo caso particular comprometido con la ética de la publicación, que es evitar que se duplique la publicación de los resultados, se reconoce que, no obstante, los resultados pueden presentarse en diferentes reuniones científicas y que los análisis secundarios o de seguimiento pueden considerarse apropiados. La guía de BPP recomienda la inclusión de un identificador único para cada ensayo en todas las publicaciones a fin de aumentar la transparencia y facilitar las revisiones sistemáticas o metaanálisis. En cuanto al segundo punto, las relaciones entre compañías e investigadores, se recomienda una estrecha colaboración entre los clínicos y los científicos de las compañías. Se establece un sistema de coordinación entre las diferentes partes. Se recomienda que todos los autores, externos e internos, tengan acceso a los informes estadísticos y tablas de cada publicación, a la vez que la compañía debe ser informada de los cambios realizados en los manuscritos antes de su sumisión editorial. Se comenta que las compañías no deberían suprimir o vetar las publicaciones, si bien éstas pueden retrasarse para proteger la propiedad intelectual. Finalmente se dictan unas normas básicas para establecer la autoría de los trabajos, para detallar la sección de agradecimientos del artículo o para considerar el papel de los escritores médicos profesionales en el proceso de publicación.

La guía de BPP se ha incorporado hasta la fecha en los procedimientos de trabajo habitual de 6 compañías farmacéuticas internacionales y de 10 agencias de comunicación/organizaciones de investigación por contrato (la lista con los nombres detallados se puede consultar en [www.gpp-guide-lines.org](http://www.gpp-guide-lines.org)).

### **¿Cómo consideran las diferentes legislaciones la publicación de los ensayos clínicos?**

Las 2 iniciativas comentadas en el apartado anterior para crear unas normas de BPP fueron propuestas originadas por grupos a título individual e independiente, y nacieron principalmente con el objetivo de generar debate y poder constituir posteriormente el esqueleto de unas guías con mayor soporte administrativo a la hora de implicar a todas las partes protagonistas en la publicación de los resultados de un ensayo clínico. Durante muchos siglos, los diversos componentes que hoy conocemos como esenciales para la realización de un ensayo clínico (aleatorización, grupo control, enmascaramiento, entre otros) fueron apareciendo en la investigación de modo separado<sup>31,32</sup>. Sin embargo, durante el siglo xx todos estos componentes se unieron para crear un solo tipo de diseño sólido para probar la eficacia y seguridad de los fármacos en seres humanos. ¿Qué razón catalizó la unión en un solo tipo de diseño como una herramienta útil en la investigación clínicofarmacológica? Seguramente, el hecho de que las principales agencias reguladoras del mundo requirieran este tipo de estudios para probar la eficacia y seguridad antes de aprobar la comercialización de un fármaco contribuyó en gran modo a la extensión de los ensayos clínicos<sup>20,33,34</sup>. Sin embargo, ¿regula la legislación nacional o internacional la publicación de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos? ¿Puede ser ésa una de las causas que facilitan el sesgo de publicación y la baja tasa de publicación hallada habitualmente en los ensayos clínicos?

La legislación actual sobre ensayos clínicos se basa en la guía de buena práctica clínica (BPC; ICH, punto E6) que promovió la Conferencia Internacional de Armonización sobre los Requisitos Técnicos para el registro de Fármacos para Uso Humano (abreviada habitualmente como ICH)<sup>35,36</sup>. Esta guía de BPC establece una política de publicaciones en la sección 6.15, donde define un acuerdo entre promotor del estudio e investigadores para publicar los datos. No obstante, la publicación de los resultados no se establece como obligatoria según la guía de BPC.

El antiguo Real Decreto (RD) sobre Ensayos Clínicos (RD 561/1993, de 16 de abril) establecía en su artículo 22 que «la publicación de los ensayos clínicos autorizados se hará en revistas científicas y con mención del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente», así como que «los resultados o conclusiones de los ensayos clínicos se comunicarán prioritariamente en revistas científicas antes de ser divulgados al público no sanitario. No se darán a conocer de modo prematuro o sensacionalista procedimientos de eficacia todavía no determinada o exagerar ésta»<sup>37</sup>. De la lectura de este artículo 22 del RD 561/1993 no se desprende que la publicación de los resultados sea obligatoria, y de ahí que estudios como los de Pich et al<sup>1</sup> y Suñé-Martín y Montoro-Ronsano<sup>6</sup> hayan mostrado una muy baja tasa de publicación de los ensayos clínicos aprobados por sus respectivos CEIC. En el RD 561/1993 sólo parece indicarse dónde deben publicarse los ensayos clínicos: esto es, la revista científica como vehículo ideal de comunicación de los resultados.

La Directiva 2001/20/CE sobre la aplicación de la BPC en los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano se basa en gran medida en la guía de BPC de la ICH<sup>38</sup>. Sin

embargo, mientras que en esta última se menciona de forma verdaderamente laxa una política de publicaciones, en la Directiva 2001/20/CE ni tan siquiera se habla de cómo y cuándo publicar los resultados de los ensayos clínicos. Una vez más, se deja un gran espacio abierto en este terreno. No obstante, la Directiva 2001/20/CE sí recoge la preocupación acerca de la comunicación pública de los ensayos clínicos cuando en su artículo 11, dedicado al intercambio de información, se indica que los Estados miembros de la Unión Europea crearán una base de datos europea, aunque accesible sólo a las autoridades competentes de cada estado y las de nivel europeo como la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) o la Comisión Europea. Esta base de datos contendrá aspectos como los datos de la solicitud de autorización y sus posteriores modificaciones, cambios del protocolo, el dictamen favorable de los CEIC, la comunicación de finalización del ensayo o las inspecciones realizadas para verificar el cumplimiento de las normas de BPC. Esta iniciativa se corresponde con la frecuente petición de la creación de este tipo de bases de datos públicas de registro de los ensayos clínicos<sup>39,40</sup>. Hay que mencionar, aparte de la iniciativa propuesta en la Directiva Europea 2001/20/CE sobre ensayos clínicos, algunos proyectos en Internet, como [www.trialscentral.org](http://www.trialscentral.org) o [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (este último promovido por la National Library of Medicine estadounidense), que muestran ensayos clínicos en curso. Otro proyecto de ámbito europeo, en colaboración con el British Medical Research Council, entre otros, es Current Controlled Trials ([www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)). Este sistema ubicado en Internet ha creado un metarregistro de ensayos clínicos controlados a los que se asigna un código denominado International Standard Randomized Controlled Trials Numbers (ISRCTN).

La Directiva 2001/20/CE estableció una serie de plazos para su incorporación en las legislaciones de los Estados miembros de la Unión Europea. En este sentido, recientemente se ha publicado el RD 223/2004, de 6 de febrero, que sustituye a partir del 1 de mayo de 2004 al RD 561/1993, de 16 de abril, en cuanto a la regulación de los ensayos clínicos con medicamentos<sup>41</sup>. Dicho RD incluye una modificación relevante en el ámbito de la publicación de los ensayos clínicos. El artículo 38 se dedica al tema de publicaciones y menciona que «el promotor está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de los ensayos clínicos autorizados en revistas científicas y con mención al Comité Ético de Investigación Clínica que aprobó el estudio». Desde el punto de vista legislativo, es notorio destacar que es la primera vez que en España se indica la obligación de publicar los resultados de los ensayos clínicos y, en un intento de combatir el sesgo de publicación, se indica que la publicación ha de ser independiente del tipo de resultado, positivo o negativo, hallado.

### **Perspectivas de futuro en la publicación de los ensayos clínicos**

Los esfuerzos individuales realizados por grupos como el COPE o el grupo de creación de la guía de BPP han iniciado un proceso que parece lógico se continúe desde un punto de vista más global. Al igual que se crearon grupos de trabajo para desarrollar las guías de BPC con apoyo de las diferentes agencias reguladoras sobre el uso de medicamentos en humanos, se debería considerar la creación de grupos de trabajo que elaboraran unas guías universalmente aceptadas de BPP y que éstas se incluyeran posteriormente en las leyes y regulaciones de los países con investigación clínica<sup>20</sup>. Iniciativas nacionales como el apartado

incluido en el nuevo RD de Ensayos Clínicos (223/2004) son de elogiar, pero es precisa una coordinación de ámbito europeo, de EE.UU. y Japón (siguiendo la pauta de la ICH) para sentar las bases de cómo publicar los ensayos clínicos multicéntricos multinacionales. Obviamente, el espacio disponible en las revistas científicas es limitado para abarcar todos los ensayos clínicos que se están llevando a cabo mundialmente. Asimismo, el criterio de independencia de los editores médicos ha de prevalecer siempre en el ámbito de la publicación científica y, con ello, su potestad para rechazar los trabajos sometidos a revisión editorial si el estándar de calidad o de relevancia científica no es el suficiente. Por ello, una línea complementaria útil sería la de crear unas bases de datos *on line* de ensayos clínicos sometidos a las autoridades reguladoras y presentados a revistas científicas pero no publicados por razones editoriales<sup>20,42</sup>.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pich J, Carné X, Arnaiz JA, Gómez B, Trilla A, Rodés J. Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. *Lancet* 2003;361:1015-6.
- Mann H. Research ethics committees and public dissemination of clinical trial results. *Lancet* 2002;360:406-8.
- Hayran M. Appropriate analysis and presentation of data is a must for good clinical practice. *Acta Neurochir Suppl* 2002;83:121-5.
- Foot M. Review of current authorship guidelines and the controversy regarding publication of clinical trial data. *Biotechnol Annu Rev* 2003;9:303-13.
- Mann H. Publication of full reports of clinical trials. *J Clin Oncol* 2003;21:4254-5.
- Suñé-Martin P, Montoro-Ronsano JB. Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. *Lancet* 2003;361:2245-6.
- Bodenheimer T. Uneasy alliance – clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000;342:1539-44.
- Smith R. Medical journals and pharmaceutical companies: uneasy bedfellows. *BMJ* 2003;326:1202-5.
- Blumenthal D, Campbell EG, Anderson MS, Causino N, Louis KS. Withholding research results in academic life science: evidence from a national survey of faculty. *JAMA* 1997;277:1224-8.
- Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA* 1990;263:1405-8.
- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.
- Krzyzanowska MK, Pintilie M, Tannock IF. Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. *JAMA* 2003;290:495-501.
- Van Eys J. Clinical research and clinical care: ethical problems in the «war on cancer». *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1982;4:419-23.
- Eberbach WH. Individual cases and the scientific method – a conflict? Legal aspects of cancer clinical trials in the Federal Republic of Germany. *Recent Results Cancer Res* 1988;111:185-90.
- Quivy R. The construction of the object of research in the scientific method. *Rech Soins Infirm* 1997;50:32-9.
- Siwicki B. The scientific method. *Health Data Manag* 1996;4:18.
- Ristori C, Boccardo H, Miranda M, Borgono M, Stockebrand S, Canello J, et al. The stages of scientific method. *Rev Chil Pediatr* 1963;34:664-6.
- Alfaro V. Aspectos generales en la redacción de artículos científicos y consideraciones prácticas en el ámbito de la Oncología. *Rev Oncol* 2004;6:224-8.
- Pakes GE. Writing manuscripts describing clinical trials: a guide for pharmacotherapeutic researchers. *Ann Pharmacother* 2001;35:770-8.
- Alfaro V. Good publication practice guidelines for clinical trials? *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:97-8.
- Morselli-Labate AM. The availability of original data and statistics: an improvement in good publication practice. *JOP J Pancreas* [online] 2003;4:193-9.
- Nahata MC. Publication of clinical drug trials. *Ann Pharmacother* 2001;35:780-1.
- Mowatt G, Sherran L, Grimshaw JM, Rennie D, Flanagan A, Yank V, et al. Prevalence of honorary and ghost authorship in Cochrane reviews. *JAMA* 2002;287:2769-71.
- Flanagan A, Carey LA, Fontanarosa PB, Phillips SG, Pace BP, Lundberg GD, et al. Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals. *JAMA* 1998;280:222-4.
- Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191-4.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- Committee on Publication Ethics (COPE). Guidelines on good publication practice. *J Postgrad Med* 2000;46:217-21.
- The COPE Report 1999. Guidelines on good publication practice. *Hum Reprod* 2001;16:1783-8.
- Wager E. Common aims/different languages: increasing understanding among medical journals, academia and industry. *CBE Views* 1999;283:2788-9.
- Wager E, Field EA, Grossman L. Good publication practice for pharmaceutical companies. *Curr Med Res Opin* 2003;19:149-54.
- Jenkins J, Hubbard S. History of clinical trials. *Semin Oncol Nurs* 1991;7:228-34.
- Meldrum ML. A brief history of the randomized controlled trial. From oranges and lemons to the gold standard. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:745-60.
- Fuchs FD, Klag MJ, Whelton PK. The classics: a tribute to the fiftieth anniversary of the randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol* 2000;53:335-42.
- Phillips C, Tulloch JF. The randomized clinical trial as a powerful means for understanding treatment efficacy. *Semin Orthod* 1995;1:128-38.
- ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for good clinical practice. *J Postgrad Med* 2001;47:199-203.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) adopts Consolidated Guideline on Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. *Int Dig Health Legis* 1997;48:231-4.
- Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. *BOE* 1993;114:14346.
- Stocchetti N, Dearden M, Karimi A, Lapierre F, Maas A, Murray GD, et al. New European directive on clinical trials. *Lancet* 2003;361:1473.
- Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol* 1986;4:1529-41.
- Staessen JA, Bianchi G. Registration of trials and protocols. *Lancet* 2003;362:1009-10.
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *BOE* 2004;33:54.
- Bennett DA, Jull A. FDA: untapped source of unpublished trials. *Lancet* 2003;361:1402-3.