

Lovforslaget om kliniske forsøg viger uden om de allerstørste problemer

Summary

The law about research projects involving humans is currently under revision in Denmark. It does not address the largest problems in research ethics, and this must be remedied. Otherwise, the research ethics committees will inevitably approve of many unethical projects. A systematic review of previous studies should be required, and the patients, and thereby the society, must be allowed access to the trial protocol and all data, including the raw data, within 12 months after the trial ended. As selective reporting is the norm for clinical research, these changes are urgently needed.

Lovforslaget om de videnskabetiske komitéer indeholder klare forbedringer, fx åbenhed om økonomiske forhold og forskernes publikationsrettigheder, når de samarbejder med medicinalindustrien. Det viger imidlertid uden om de allerstørste videnskabetiske problemer. Det må der rettes op på, fordi forslaget ikke beskytter patienterne mod udnyttelse af karrieremæssige eller økonomiske grunde.

Det fremgår af § 23, at komitéen skal påse, at de risici projektet indebærer er forsvarlige; at den forventede gevinst kan berettiggel projektet; at projektet skal tilvejebringe ny viden eller undersøge eksisterende viden, så der er tilstrækkelig grund til at gennemføre projektet; og at den videnskabelige standard er i orden.

I bemærkningerne til lovforslaget står der, at man i henhold til Helsinkideklarationens artikel 29 ikke må udføre forsøg, hvor nogle får en dårligere behandling end den bedste gængse behandling, fx må en forsøgsperson ikke få placebo i stedet for medicin, som man ved virker.

Det er umuligt for komitéen at sikre sig, at disse krav er opfyldt, med mindre ansøgeren har foretaget et systematisk review af den relevante litteratur, eller kan henvise til et review, og desuden har søgt efter relevante studier publiceret efter tidspunktet for den litteratursøgning, der indgik i reviewet.

I Storbritannien har *National Institute for Health Research* et sådant krav (1), og det danske videnskabetiske komitéssystem indførte det også i 1997 (2,3). Det er meget uheldigt, at kravet forsvandt, da loven blev revideret. Et resume af relevante systematiske reviews bør også fremgå af patientinformationen, idet patienterne ikke kan tage stilling til forsøget uden denne information (4), som bør opdateres løbende, idet ny viden kan gøre forsøgets fortsættelse uetisk.

Der er utallige eksempler på uetisk forskning, hvor en gruppe har fået placebo, selvom et systematisk review ville have vist, at den behandling, man undersøger, kan være livsreddende. Fx antibiotikaprophylakse ved tarmkirurgi (5), trombolyse ved blodprop i hjertet (6) og aprotinin ved perioperativ blødning (7). Der gennemføres også i øjeblikket store forsøg i Danmark, hvor halvdelen får placebo, selvom forsøg allerede har vist, at de undersøgte behandlinger er effektive.

Det ser ud til, at mange forskere undlader at gøre opmærksom på, at der allerede findes mange lodtrækningsforsøg med den behandling, de beder om tilladelse til at undersøge. Fx blev der i de publicerede artikler om aprotinin kun citeret 20% af tidligere forsøg, og kun 15% af artiklerne citerede det største forsøg, der var 28 gange større end den mediane forsøgsstørrelse (7). Et studie fra 2011, der inkluderede 1523 forsøg, viste, at færre end 25% af de foregående forsøg var citeret, hvilket svarede til færre end 25% af patienterne (8).

Dette må betyde, at langt de fleste tidligere, relevante forsøg er udeladt fra forsøgsprotokollerne. Hvis de havde været nævnt, og man alligevel kunne berettiggel det nye forsøg, ville der jo ikke være nogen grund til ikke at fortælle det samme i den publicerede artikel.

Der er således meget få forsøgsprotokoller, hvor man har sikret sig, at den påtænkte forskning ikke er overflødig. Det gør det bydende nødvendigt, at loven stiller krav om, at der foreligger et systematisk review af den relevante litteratur. Ellers er de videnskabetiske komitéer ude af stand til at leve op til den meget vigtige § 23 i loven og vil komme til at godkende mange uberettiggel forsøg i modstrid med loven og Helsinkideklarationen.

§ 25 i lovforslaget er også interessant, idet komitéen skal påse, at den forsøgsansvarlige har sikret forsøgspersonen adgang til at få yderligere oplysninger om projektet, og at der sker offentliggørelse af såvel negative, inkonklusive som positive forsøgsresultater så hurtigt som muligt.

Det bør præciseres, at forsøgspersonen har ret til at få udleveret en kopi af forsøgsprotokollen, inklusive eventuelle separate aftaler, der ikke fremgår af protokollen, fx om publikationsrettigheder og forskernes adgang til de indsamlede data. Forsøgspersonen bør også have ret til at få udleveret samtlige resultater fra forsøget, inklusive anonymiserede rådata, der ikke tillader identifikation af enkelte patienter. Dette er ikke noget problem, idet patienter sædvanligvis kun er opført som et nummer; i modsat fald kan det let arrangeres. Den Europæiske Ombudsmand er enig i dette, og Det Nordiske Cochrane Center har netop fra det Europæiske Lægemiddelagentur modtaget detaljerede oplysninger om de bivirkninger, der er beskrevet for de enkelte patienter i de kliniske forsøg med to slankemidler (9).

Disse krav er meget vigtige, hvis man vil sikre sig, at patienterne ikke bruges som et middel til at gøre karriere (for akademikere) eller til at tjene penge (for industrien), men respekteres som den uundværlige partner, de er, og uden hvis frivillige deltagelse - der oven i købet kan indebære en personlig risiko - forsøg ikke ville være mulige. Jeg skal derfor uddybe vigtigheden af kravene.

I § 33 står der, at komitéen kan følge et forskningsprojekts forløb og kræve, at den afsluttende forskningsrapport eller publikation sendes til komitéen. Som nævnt kræver lovforslaget, at alle forsøgsresultater offentliggøres, hvilket også fremgår af Helsinkideklarationens artikel 27. Det er bare slet ikke sådan virkeligheden er. Selektiv publicering af favorable resultater, og manglende publicering af negative resultater og skadelige virkninger, er desværre normen (10,11). Det er det største videnskabsetiske problem, og loven er derfor nødt til at være meget skarpere. Pga. selektiv publicering, og fordi det, der publiceres, ofte ikke svarer til det, der står i forsøgsprotokollen, man vil publicere (11,12), får vi en fejlagtig opfattelse af, hvor gode behandlingerne er, og vi tror også, de er mindre skadelige end de i virkeligheden er. Dette bevirker, at mange patienter skades unødigt, og at mange patienter modtager behandlinger, de ikke har gavn af.

Denne snyd med forskningen er meget udbredt. En sammenligning af forsøgsprotokoller, godkendt af de videnskabsetiske komitéer i København og Frederiksberg, med de publicerede forsøg viste, at man i to tredjedele af forsøgene havde lavet om på, hvad man kaldte et primært effektmål, uden man fortalte læserne om det i ét eneste tilfælde (11). Denne teknik kaldes *The Texas sharp shooter*. Hvis man affyrer en pistol mod en måltavle og rammer ved siden af, og derefter maler måltavlen over og maler en ny, som nu har kuglehullet som centrum, så er man ikke en skarpskytte, men en snyder.

Et eksempel på, hvad selektiv rapportering og snyd betyder, kan illustreres med antidepressiva. Effekten var 32% større i de publicerede forsøg end i alle de forsøg, firmaerne havde indsendt til FDA for at få præparaterne godkendt (13). Endvidere har flere af de store firmaer skjult tilfælde af selvmordstanker og selvmordsforsøg, som stofferne fremkaldte, ved at kalde dem hospitalsindlæggelse, emotionel labilitet, drop-out, eller manglende effekt. Det gjorde de ikke kun i de publicerede forsøg, men også i det materiale, de indsendte til FDA. De havde også medregnet selvmordsforsøg til placebogruppen, selv om de ikke forekom, mens patienterne var randomiseret til placebo (14).

Det bør derfor præciseres, at komitéen altid skal forlange, at samtlige resultater (i henhold til forsøgsprotokollen, og ikke bare nogle af dem) skal sendes til komitéen i elektronisk form inden for en vis tidsfrist, fx 12 måneder efter forsøgets afslutning. I overensstemmelse med de forslag, der er fremkommet internationalt om større åbenhed i klinisk forskning; EU siger endda kun 6 måneder, når det gælder forsøg på børn (15). Komitéen bør også forlange, at samtlige rådata og tilhørende nødvendige statistiske koder tilsendes, så det er muligt for andre at kontrollere, om patienternes tillid er blevet svigtet, fx hvis der opstår mistanke om snyd i forskningen, hvilket som nævnt er hyppigt forekommende. Disse rapporter og data bør alle borgere kunne få uhindret adgang til. Komitéen bør også forlange, at alle forsøgets resultater offentliggøres i den database, hvor forsøget er registreret, hvilket fx er muligt på <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/results>.

Det bør præciseres i loven, at patienterne, og dermed samfundet, ejer de indsamlede data, og at aftaler mellem firmaer og læger, der giver firmaerne ejendomsretten, er ugyldige. Forsøgsprotokoller, godkendt af de videnskabetiske komitéer i København og Frederiksberg viste, at sponsor for industrisponsorede forsøg i halvdelen af tilfældene ejede data, skulle godkende manuskriptet, eller begge dele, og ingen af disse begrænsninger fremgik af nogen af publikationerne (16). Selv om der ofte står i de publicerede artikler, at forskerne havde fuld adgang til alle data i industrisponsorede forsøg, er det yderst sjældent, at dette er korrekt.

Endelig bør loven indeholde en bestemmelse om, at alle forsøg skal registreres i en anerkendt forsøgsdatabase, fx i WHO's, www.who.int/trialsearch, eller i www.clinicaltrials.gov, før de kan godkendes, idet dette giver mulighed for at opdage selektiv publicering og andre former for snyd. Dette er allerede et lovkrav i USA og Brasilien (17).

§ 43 i lovforslaget handler om straf. Da selektiv rapportering af resultaterne er vidt udbredt, er det nødvendigt med straffebestemmelser af en vis styrke, hvis de skal have nogen effekt. Man kunne overveje følgende (2 og 3 vil dog formentlig forudsætte EU lovgivning):

1. Firmaer, forskergrupper eller individuelle forskere, som bryder loven på et af punkterne nævnt ovenfor, får en bøde svarende til 10% af sidste års bruttoindkomst, før fradrag og skat, og må ikke udføre eller deltage i klinisk forskning i en periode på 2 år.
2. Manglende adgang til data eller selektiv rapportering skal udbedres i løbet af 3 måneder, ellers udstrækkes karantænen fra 2 til 5 år. Hvis forseelsen vedrører et lægemiddel eller medicinsk udstyr, inddrages markedsføringstilladelsen i hele perioden.
3. Ved gentagelsestilfælde, er karantænen 5 år efter 2 forseelser og 10 år efter 3, og evt. markedsføringstilladelse inddrages.
4. Grove tilfælde eller gentagne forseelser kan føre til en fængselsdom, idet det er veldokumenteret, at selektiv rapportering kan have fatale følger for patienterne.

Selektiv rapportering er med god grund blevet betegnet som videnskabelig uredelighed af grundlæggeren af Cochrane-samarbejdet (18).

Peter C Gøtzsche
Professor, direktør, overlæge, dr. med.
Det Nordiske Cochrane Center

Interessekonflikt: Jeg bidrager til Cochrane-samarbejdet, som har udgivet over 4.000 systematiske reviews.

Referencer

1. HTA clinical evaluation and trials: an open call. National Institute for Health Research. http://www.hta.ac.uk/funding/clinicaltrials/CETSpecificationDocument_Jan11.pdf (6 Feb 2011).
2. Danish Research Ethics Committee System. Recommendation No. 20: controlled clinical trials – the influence of existing and newly acquired scientific results on the research ethical evaluation. Copenhagen: Danish Research Ethics Committee System, 1997.
3. Goldbeck-Wood S. Denmark takes a lead on research ethics. *BMJ* 1998;316:1185.
4. Savulescu J, Chalmers I, Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *BMJ* 1996; 313:1390-3.
5. Baum ML, Anish DS, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H, Fagerstrom RM. A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no-treatment controls. *N Engl J Med* 1981; 305:795-9.

6. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. JAMA 1992;268:240-8.
7. Fergusson D, Glass KC, Hutton B, Shapiro S. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? Clin Trials 2005;2:218-29; discussion 229-32.
8. Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2011;154:50-5.
9. Gøtzsche PC, Jørgensen AW. Getting access to unpublished clinical trials at the European Medicines Agency. BMJ 2011 (in press)
10. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: MR000006.
11. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. JAMA 2004;291:2457-65.
12. Chan A-W, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Altman DG. Reporting of sample size calculations and data analysis methods in randomized trials: comparison of publications with protocols. BMJ 2008;337:1404-7.
13. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med 2008;358:252-60.
14. Healy D. Let them eat Prozac. New York: New York University Press, 2004.
15. Communication from the Commission - Guidance on the information concerning paediatric clinical trials to be entered into the EU Database on Clinical Trials (EudraCT) and on the information to be made public by the European Medicines Agency (EMA), in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:028:0001:0004:EN:PDF>.
16. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan A-W. Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials. JAMA 2006;295:1645-6.
17. Ghersi D, Pang T. From Mexico to Mali: four years in the history of clinical trial registration. J Evidence-Based Med 2009;2:1-7.
18. Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. JAMA 1990;263:1405-8.