

Bemærkninger fra Det Nordiske Cochrane Center om komité-loven

8. februar 2011

Peter C Gøtzsche
Professor, direktør, overlæge, dr. med.

Lovforslaget indeholder væsentlige forbedringer i forhold til eksisterende lovgivning, fx krav om åbenhed om økonomiske forhold og publikationsrettigheder, og om, at anmeldelsen skal være elektronisk, hvilket vil underlette forskningsprojekter, der bygger på forsøgsprotokollerne.

Imidlertid tager lovforslaget ikke stilling til de allervigtigste videnskabetiske problemer inden for klinisk forskning. Det bliver man nødt til at rette op på. Tekst fra lovforslaget (eller bemærkningerne hertil) er i kursiv i det følgende.

§ 23. Ved behandling af en anmeldelse af et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt skal den kompetente komité påse, at:

- 1) de risici, der kan være forbundet med at gennemføre projektet, hverken i sig selv eller i forhold til projektets forudselige fordele har et uforsvarligt omfang,*
- 2) den forventede gevinst i terapeutisk henseende og for folkesundheden kan berettige projektet,*
- 3) projektets videnskabelige standard opfylder kravet om, at projektet skal tilvejebringe ny viden eller undersøge eksisterende viden, som kan berettige forskningsprojektets gennemførelse, jf. § 1, 2. pkt., og*
- 4) der er tilstrækkelig grund til at gennemføre projektet, og projektets forventede konklusioner er berettigede.*

Af bemærkningerne til lovforslaget fremgår, at Helsinkideklarationens artikel 29 skal fortolkes således, at der ikke må udføres forsøg, hvor nogle forsøgspersoner får en dårligere behandling end den bedste gængse profylaktiske, diagnostiske og terapeutiske metode, eksempelvis at en forsøgsperson får placebo i stedet for medicin, som man ved virker.

Det er umuligt for en videnskabetisk komité at sikre sig, at disse krav er opfyldt, med mindre ansøgeren har foretaget en systematisk litteraturgennemgang (systematic review) af den relevante litteratur, eller kan henvise til et nyligt sådant review, og desuden har suppleret med sin egen systematiske litteratursøgning efter relevante studier publiceret efter tidspunktet for den litteratursøgning, der indgik i det systematiske review.

UK National Institute for Health Research har et sådant krav,¹ og det danske videnskabetiske komitéssystem indførte det også i 1997, i den daværende rekommandation 20.² Det er ulykkeligt og uforståeligt, at dette krav efterfølgende blev fjernet, idet Danmark var førende på det tidspunkt i videnskabetikken pga. af dette krav.³ Et resume af de relevante systematiske reviews bør også forefindes i patientinformationen, idet patienterne ikke kan tage stilling til forsøget uden denne

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.

information.⁴ Det kan også være nødvendigt at opdatere informationen, mens forsøget gennemføres, idet ny viden kan bevirke, at forsøgets fortsættelse bliver 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 havde fået en videnskabetisk komité's godkendelse til at undersøge, kan være potentielt livsreddende. Blandt de mest velkendte eksempler er antibiotikaprofylakse ved colonkirurgi,⁵ trombolyse ved myokardieinfarkt⁶ og aprotinin ved perioperativ blødning.⁷ Jeg har også kendskab til, at der i øjeblikket, dvs. i 2011, udføres et stort forsøg hos spædbørn, godkendt af en dansk videnskabetisk komité, hvor halvdelen får placebo, selvom det er veldokumenteret i randomiserede forsøg, at de undersøgte behandlinger reducerer forekomsten af diare og luftvejsinfektioner, hvilket det er forsøgets formål at undersøge.

Meget tyder på, at forskerne i mange tilfælde helt bevidst undlader at gøre opmærksom på, at der faktisk allerede er gennemført mange randomiserede forsøg af den samme problemstilling, som de beder om tilladelse til at undersøge. Fx blev der i de publicerede artikler om placebo-kontrollerede forsøg med aprotinin kun citeret 20% af tidligere forsøg (i median), og kun 15% af artiklerne citerede det største forsøg, der var 28 gange større end den mediane forsøgsstørrelse!

Et nyligt studie, publiceret i 2011, var også tankevækkende. Det byggede på 227 meta-analyser af i alt 1523 forsøg publiceret mellem 1963 to 2004 og viste, at færre end 25% af de foregående forsøg var citeret, hvilket svarede til færre end 25% af de patienter, der var indgået i de relevante tidligere forsøg.⁸

Dette må betyde, at langt de fleste tidligere, relevante forsøg er systematisk udeladt fra forsøgsprotokollerne. Hvis de nemlig havde været med i protokollerne, og man alligevel kunne vise, at det nye forsøg var berettiget, ville der jo ikke være nogen grund til ikke at fortælle det samme i de publicerede artikler.

Vi må derfor konstatere, at der er meget få protokoller, hvor man har sikret sig, at den påtænkte forskning ikke er overflødig. Det er bydende nødvendigt, at loven stiller krav om, at ansøgeren har foretaget et systematisk review af den relevante litteratur, eller kan henvise til et nyligt sådant review, og desuden har suppleret med sin egen systematisk litteratursøgning efter relevante studier publiceret efter tidspunktet for den litteratursøgning, der indgik i det systematiske review. Ellers ved vi på forhånd, at de videnskabetiske komitéer er ude af stand til at leve op til den yderst vigtige § 23 i loven og vil komme til at godkende mange overflødige forsøg i modstrid med paragraffen.

§ 25. Ved behandling af en anmeldelse af et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt skal den kompetente komité i øvrigt påse, at:

5) den forsøgsansvarlige har sikret forsøgspersonen adgang til at få yderligere oplysninger om projektet,

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.

8) der sker offentliggørelse af såvel negative, inkonklusive som positive forsøgsresultater så hurtigt, som det er muligt og fagligt forsvarligt.

Ad 5) Det bør præciseres, at forsøgspersonen har ret til at få udleveret en kopi af den fulde protokol, inklusive eventuelle separate aftaler, der ikke fremgår af selve protokollen, som fx aftaler om publikationsrettigheder og forskernes adgang til de indsamlede data.

Ad 8) Det bør præciseres, at forsøgspersonen har ret til at få udleveret samtlige resultater fra forsøget, inklusive anonymiserede rådata, der ikke tillader identifikation af enkelte patienter, i overensstemmelse med persondataloven. Dette er ikke noget problem, idet patienter sædvanligvis kun er opført som et nummer; i modsat fald kan dette let arrangeres. Den Europæiske Ombudsmand er enig i dette synspunkt, og Det Nordiske Cochrane Center har den 1. februar 2011 fra det Europæiske Lægemiddelagentur modtaget sådanne oplysninger om de bivirkninger, der er beskrevet for de enkelte patienter i forsøgene.⁹

Disse krav er yderst 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 ovenikøbet kan indebære en personlig risiko) forsøg ikke ville være mulige.

Vigtigheden af disse to forslag uddybes i næste afsnit.

Tilsyn

§ 33. Stk. 2. *Den kompetente regionale komité kan følge et forskningsprojekts forløb og kræve, at den afsluttende forskningsrapport eller publikation sendes til komiteen.*

Af bemærkningerne til lovforslaget fremgår, at Helsinkideklarationens artikel 27 anbefaler, at der sker offentliggørelse af såvel positive som negative forsøgsresultater, og at der med lovforslaget lægges op til, at alle forsøgsresultater skal offentliggøres.

Selektiv publicering af favorable forskningsresultater, og manglende publicering af negative resultater og skadelige virkninger, er desværre normen, og ikke undtagelsen.¹⁰ Dette er det største videnskabsetiske problem overhovedet, og loven er derfor nødt til at være meget skarpere på dette punkt. På grund af selektiv publicering, og fordi det, der publiceres, ofte ikke svarer til det, der står i forsøgsprotokollen, man vil publicere, får læger og andre behandlere og patienterne en fejlagtig opfattelse af, hvor gode behandlingerne er, og de tror også, de er mindre skadelige end de i virkeligheden er. Dette bevirker, at mange patienter skades unødigt og mange andre 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 et 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

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.

over og maler en ny, som nu har kuglehullet som centrum, så er man ikke skarpskytte, men 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 den amerikanske sundhedsstyrelse (FDA) for at få præparaterne godkendt.¹² Effekten af disse stoffer er ret beskeden hos langt de fleste patienter.¹³ Endvidere har flere af de store firmaer skjult tilfælde med selvmordstanker og selvmordsforsøg, som stofferne fremkaldte, ved at kalde dem noget andet, som fx hospitalsindlæggelse, emotionel labilitet, drop-out, eller manglende effekt. Det gjorde de ikke kun i de publicerede forsøg, men også i det materiale, der blev indsendt til FDA, og endvidere havde de fejlagtigt medregnet selvmordsforsøg til placebogruppen, selv om de ikke forekom, mens patienterne var randomiseret til placebo.¹⁴

Det bør præciseres, at komitéen altid skal forlange, at samtlige resultater (i henhold til forsøgsprotokollen, og således ikke bare nogle af resultaterne) skal sendes til komitéen i elektronisk form inden for en vis tidsfrist, fx 12 måneder efter forsøgets afslutning (i overensstemmelse med de fleste forslag, der er fremkommet internationalt om større åbenhed i klinisk forskning; EU siger endda kun 6 måneder, når det gælder forsøg på børn¹⁵). 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, som jo er meget almindelig. Disse rapporter og data bør alle borgere kunne få uhindret adgang til. Komitéen burde også forlange, at alle forsøgets resultater offentliggøres i den database, hvor forsøget er registreret; dette er fx 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 i viste, at sponsor for industri-sponsorede forsøg ejede data, skulle godkende manuskriptet, eller begge dele, i halvdelen af tilfældene, og ingen af disse begrænsninger fremgik af publikationerne.¹⁶ Selv om der ofte står i de publicerede artikler, at forskerne havde fuld adgang til data i industri-sponsorede forsøg, er det yderst sjældent, at dette er korrekt.

Endelig bør loven indeholde en bestemmelse om, at alle forsøg skal registreres i en international anerkendt forsøgsdatabase, fx International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) of the World Health Organization (www.who.int/trialsearch) eller www.clinicaltrials.gov, før de kan godkendes, idet dette giver forskerne og patienterne mulighed for at opdage selektiv publicering og andre former for snyd. Dette er fx et lovkrav i USA og Brasilien.¹⁷

¹² 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.

¹³ Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, Fawcett J. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303:47-53.

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.

Kapitel 9
Straf og godtgørelse
§ 43

Da den måde, randomiserede forsøg foregår på, med manglende adgang til data og udbredt selektiv rapportering af resultaterne, er åbenlyst uetisk og i modstrid med Helsinkideklarationen, er det nødvendigt med straffebestemmelser af en vis styrke, hvis de skal have nogen effekt. Forslag:

1. Firmaer, forskergrupper eller individuelle forskere, som bryder loven på et hvilket som helst af de meget vigtige punkter nævnt ovenfor, vil få 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. Forseelser, der drejer sig om 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 (denne bestemmelse vil dog formentlig forudsætte EU lovgivning).
3. Ved gentagelsestilfælde, er karantænen 5 år efter 2 forseelser og 10 år efter 3. Hvis forseelsen vedrører et lægemiddel eller medicinsk udstyr, inddrages markedsføringstilladelsen i hele perioden (denne bestemmelse vil dog formentlig forudsætte EU lovgivning).
4. Grove tilfælde eller gentagne forseelser kan føre til en fængselsdom, idet selektiv rapportering kan have fatale følger for patienterne.

Afslutningsvis vil jeg gentage, at det er ikke godt nok, at en så gennemgribende revision af loven, som der her er tale om, ikke tager fat på de allerstørste videnskabsetiske problemer, når det oven i købet er en kendsgerning, at det meste af den kliniske forskning er uetisk pga. selektiv rapportering. Selektiv rapportering er med særdeles god grund blevet betegnet som videnskabelig uredelighed af grundlæggeren af Cochrane-samarbejdet.¹⁸

¹⁸ Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. JAMA 1990;263:1405-8.