

Uafhængig klinisk interventionsforskning er meget påkrævet

Overlæge Peter C. Gøtzsche

H:S Rigshospitalet, Det Nordiske Cochrane Center

Resumé

Det er uhensigtsmæssigt, at medicinalindustrien selv designer, analyserer og skriver rapporter over de forsøg, som skal vise, om nye præparater er bedre end eksisterende behandlinger. Det er påvist, at der forekommer manipulation med alle faser i forskningsprocessen, f.eks. ved design af forsøg, statistisk analyse og afrapportering. Denne praksis er meget dyr for samfundet og koster formentlig også menneskeliv, idet industrien hemmeligholder skadelige forskningsresultater. Det er tvingende nødvendigt, ikke mindst af hensyn til patientsikkerheden, at sikre, at alle resultater af kliniske afprøvninger kommer til offentlighedens kendskab i sin fulde form, helst også med adgang til rådata og forsøgsprotokolten, inden for en vis tidsfrist efter afslutning af forsøget. Planlagte forsøg bør derfor registreres i en international database med et unikt identifikationsnummer. I overensstemmelse med anbefalingerne i NASTRA-rapporten, med Lægemedelindustriforeningens og Lægeforeningens synspunkter, bør der tilvejebringes langt flere offentlige midler til klinisk interventionsforskning. Derved kunne man sikre sig, at forskningen er relevant for patienterne, at behandlingen i kontrolgrupperne er relevant, at effektmålene er relevante, og at forskningen tilrettelægges og analyseres på en fair måde, f.eks. ved at man stiller krav om blinding under dataanalysen og under udarbejdelsen af manuskriptet.

The academic institutions of this country are allowing themselves to be the paid agents of the pharmaceutical industry. I think it's disgraceful [1].

Arnold Reiman,

tidl. redaktør for New England Journal of Medicine

Hvem ville købe en vaskemaskine, der er fem eller ti gange så dyr som andre vaskemaskiner, blot fordi producenten havde sammenlignet den med de billigere maskiner og fundet, at hans var den bedste? Spørgsmålet forekommer absurd. For det første ville vi kræve, at den nye maskine var blevet testet af en uafhængig forbrugerorganisation for at have tiltro til en sådan påstand. For det andet ville eventuelle fordele ved den nye maskine næppe være store nok til at få os til at betale så meget for en vaskemaskine.

I sundhedsvæsenet er forholdene imidlertid ganske anderledes. For præparater til behandling af den samme kræftform er der rapporteret om prisforskelle på helt op til 350 gange, selv om effekten af begge behandlinger er tvivlsom [2].

Lægemedelafprøvninger af nye præparater udføres af

fabrikanterne, som efterfølgende ofte opnår store markedsandele, selv om deres præparater er meget dyre, og selv om det er tvivlsomt, om de er bedre end eksisterende præparater. Det er derfor ikke så underligt, at lægemiddelindustrien er den mest profitable industri overhovedet, og at de største firmaer har aktier for en større værdi end det totale aktiemarked i lande som Sydafrika og Sydkorea [3].

Tre eksempler

Amlodipin er det mest solgte præparat til behandling af forhøjet blodtryk; i den primære sundhedssektor blev der solgt for 266 mio. kr. i 2002 [4]. Det er imidlertid ikke blot fem gange så dyrt som et diuretikum [5], men i modsætning til diuretika var der ikke engang evidens for en forebyggende effekt på hjertesygdom, da stoffet blev markedsført med stor succes [6]. Den største lægemiddelafprøvning ved forhøjet blodtryk, der nogensinde er lavet, blev sponsoreret af National Heart, Lung, and Blood Institute i USA, og den viste, at det billigste præparat, et diuretikum, også var det bedste [7, 8]. Dette forsøg havde næppe kunnet gennemføres uden offentlige midler, idet man i medicinalindustrien sædvanligvis ikke er interesseret i at sammenligne de nye, dyre præparater med et gammelt, billigt præparat.

COX-2-hæmmere er seks gange så dyre som det billigste gigtpræparat, men de har opnået en meget stor markedsandel, selv om det er usikkert, om disse præparater alt taget i betragtning er et fremskridt. I 2002 udgjorde salget af COX-2-hæmmere i den primære sundhedssektor 193 mio. kr. ud af et samlet marked på 371 mio. kr. (52%). Det er efterfølgende blevet afsløret, at de vigtigste lægemiddelafprøvninger, der er gennemført med en COX-2-hæmmer [9], var biased i betydelig grad [10]. Forsøgsprotokollerne var markant forskellige fra den publicerede artikel med hensyn til design, effektmål, opfølgingsperiode og den statistiske analyse, og data i den publicerede artikel afveg markant fra de data, der blev rapporteret til Food and Drug Administration i USA.

Olanzapin, der bruges til behandling af skizofreni, er syv gange dyrere end haloperidol, men salget af olanzapin i den primære sundhedssektor udgjorde i 2002 216 mio. kr. ud af et marked på 395 mio. kr. (55%) for antipsykotiske midler; salget af haloperidol var kun på 4 mio. kr. (1%). Imidlertid synes de nyere midler mod skizofreni ikke at have klare fordele, der berettiger til, at de skulle bruges som førstevalgspræparater [11]. I industrisponsorerede forsøg med psykofarmaka er der generelt givet en alt for høj dosis og brugt for hurtig dosisøgning for de gamle præparater [12]. Denne manipulation med dosis har givet den fejlagtige opfattelse, at de nye præparater tilsyneladende er lige så gode, men med langt færre

bivirkninger. I Sverige har man for offentlige midler forsøgt at lave en stor afprøvning, hvori haloperidol i passende lille dosis skulle sammenlignes med olanzapin og risperidon, men forsøget måtte desværre opgives, da der ikke kunne skaffes tilstrækkelige økonomiske midler [13].

Generelle problemer med industrisponsorerede forsøg

I industrisponsorerede forsøg med psykofarmaka er der påvist udbredt manipulation ikke kun med dosis, men også med statistisk analyse og afrapportering [12, 14]. Tilsvarende problemer er påvist inden for andre lægemiddeldområder [15, 16], hvilket understreger det uhensigtsmæssige i, at medicinalindustrien selv designer, analyserer og skriver rapporter over de afgørende forsøg, som skal vise, hvor gode de nye præparater er i forhold til de behandlinger, vi allerede kender.

Hvis det offentlige foretog disse afprøvninger, ville udgangspunktet være at finde ud af, hvilke præparater, der var bedst. Industriens udgangspunkt er derimod at vise, at deres præparat er bedst, og det er ofte også det, industriens afprøvninger tilsyneladende viser [15-17].

Disse gunstige resultater er imidlertid ofte misvisende, hvilket der er mange årsager til [15, 16]. For eksempel er bias i dataanalyserne almindeligt forekommende [15]. I 196 forsøg, hvori man sammenlignede et nyt gigtpreparat med et gammelt, var der mange signifikante forskelle til gunst for de nye stoffer, men patienterne kunne ikke mærke nogen forskel på præparaterne, når man spurgte dem, og en nærmere analyse viste, at de mange positive resultater synes at skyldes bias i dataanalysen [15]. Det er derfor ikke så overraskende, at både redaktionen på *Journal of the American Medical Association* [18] og de fleste kliniske forskere, der ikke er ansat i industrien [19], mener, at man i industrien ikke bør lave dataanalyser af sine egne forsøg.

Ved at sammenligne forsøgsprotokoller anmeldt til en videnskabetisk komité med de publicerede artikler kan man få en fornemmelse af, i hvilket omfang dataanalysen er i modstrid med forskrifterne i protokollen. I to tredjedele af tilfældene var det primære effektmål i artiklen ikke det samme som det, der stod i protokollen [20]. Og effektmålene var oftere fuldt rapporteret, når der var en signifikant forskel på behandlingerne [20].

Konklusionerne i industrisponsorerede forsøg er også behæftet med bias i udtalt grad [16, 21]. Chancen for en uforbeholdent positiv konklusion er fem gange så stor for et industrisponsoreret forsøg som for et offentligt sponsoreret forsøg, trods samme effekt [22]. I forsøgene med gigtpreparater, der næsten alle var industrisponsorerede, var der tvivlsomme eller fejlagtige konklusioner i 76% af artiklerne, og bias i konklusionen var til gunst for det nye stof i 81 artikler og til gunst for det gamle stof i kun en artikel [15].

Industriens markedsføring

Et andet problem med industrisponsorerede lægemiddela-

prøvninger er, at man i industrien ofte sammenligner et nyt lægemiddel med placebo unødvendigt mange gange [16], i stedet for at sammenligne det med de præparater, lægerne benytter i forvejen, og vel og mærke på en fair måde. Et firma lancerede f.eks. midlet ondansetron til behandling af kvalme og opkastning efter kemoterapi. Firmaet ønskede også at sælge præparatet til behandling af kvalme og opkastning efter bedøvelse og gennemførte en lang række placebokontrollerede forsøg på denne indikation [23]. Det var tilstrækkeligt for en effektiv markedsføring, selv om lægerne ikke fik svar på, om ondansetron nu også var bedre end de gamle og meget billige præparater, de havde benyttet hidtil [23].

Mange vil nok undre sig over, at industrien kan overbevise læger om, at de skal bruge et dyrt præparat, selv om det ikke er dokumenteret, at det er bedre end de gamle, billige præparater, lægerne plejer at bruge. Men industriens markedsføring er så effektiv, at det ikke blot kan lade sig gøre at sælge præparater, der formentlig ikke har nogen relevant effekt, f.eks. hostestillende midler [24], men også præparater, der er virkningsløse, f.eks. karudvidende midler til behandling af senildemens [25], eller præparater, der synes at være skadelige, f.eks. »lykkepiller« til børn og unge [26, 27].

At markedsføringsmaskineriet er så utrolig effektivt forklarer, hvorfor man i lægemiddelindustrien har valgt at bruge langt flere penge på markedsføring end på forskning [3, 28], og hvorfor der er så lidt innovativ forskning i lægemiddelindustrien i forhold til forskning i analogpræparater. Hvis samfundet gjorde det urentabelt at forske i ligegyldige *me too*-præparater, f.eks. ved kun at give et tilskud til præparaterne, der svarer til en vis procent af prisen på det billigste præparat i en terapeutisk gruppe, ville man i industrien blive nødt til at udføre mere basalforskning til glæde for patienterne.

Som de mange skævvredne statistiske analyser og konklusioner tyder på, har lægemiddelafrøvninger i øvrigt ofte mere karakter af reklame end af forskning. Et andet formål med denne forklædte markedsføring er, at så mange læger som muligt får personligt kendskab til præparatet og til firmaets personale (*seeding trials*). Da der kun er et begrænset antal patienter »til rådighed«, er denne praksis med til at forhindre gennemførelsen af forsøg, der ville være mere relevante for patienterne.

Manglende publicering af uønskede resultater

Man har i oversigter vist, at afprøvninger, der viser et signifikant positivt resultat, har større chance for at blive publiceret end afprøvninger, der ikke gør det [29]. Medicinalindustriens forklaring er, at det er svært at publicere negative resultater. Argumentet holder imidlertid ikke. Det er kommercielle hensyn, der afgør, hvad der bliver publiceret. Industrien betaler nemlig i forvejen for hele supplementer til videnskabelige tidsskrifter, hvori den kan publicere stort set, hvad den ønsker. Der er også ubegrænsede muligheder for elektronisk publikation, f.eks. i BioMed Central.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Det er overordentlig vanskeligt og ofte umuligt for læger, forskere og patienter at få adgang til de upublicerede resultater. For eksempel måtte finske forskere helt til højesteret for at få udleveret data fra afprøvninger af hormonsubstitution efter overgangsalderen [30]. Denne praksis er uetisk og udtrykker manglende respekt for de patienter, der lægger krop til forsøgene for at gavne videnskaben og fremtidige patienter, og derfor med rette kan føle sig eksploiterede.

Hemmeligholdelsen fører ikke kun til, at vi behandler vore patienter ringere end nødvendigt. Det er sandsynligt, at de upublicerede resultater også koster menneskeliv, idet det i nogle tilfælde drejer sig om skadelige behandlingsresultater, som industrien ikke offentliggør. For hormonsubstitution var den rådende opfattelse, at hormoner havde en gavnlig virkning på hjerte-kar-sygdom, hvorimod de upublicerede resultater tydede på, at hormoner havde en udtalt skadelig virkning på hjerte-kar-sygdom. Det gælder også et upubliceret forsøg med en skadelig virkning af et antiarytmikum, der blev givet efter blodprop i hjertet [31], hvor firmaet stoppede udviklingen af stoffet af kommercielle grunde, men hvor vi nu ved med sikkerhed, at disse stoffer øger dødeligheden. Og for nylig er det sandsynliggjort, at i modsætning til, hvad man tidligere troede, ser det ud til, at behandling af børn og unge med de nyere antidepressiva (selektive serotoningoptagelses-hæmmere, eller »lykkepiller«) er skadelig, fordi det øger risikoen for selvmordsforsøg og selvmordstanker [26, 27]. Denne viden kom frem, fordi visse offentlige myndigheder i USA og England har adgang til de upublicerede rapporter, som også her var de mest negative.

Vi kan simpelthen ikke være bekendt over for vore patienter, at kommercielle interesser skal afgøre, hvilke resultater offentligheden får kendskab til. Lægemiddelstyrelsen har da også for nylig udtalt, at man »som myndighed kun kan støtte, at al information om produktet bliver offentligt kendt« [32].

Hvordan kan vi gøre det bedre?

Den uafhængige kliniske forskning er stærkt på retur. I USA er industriens andel af biomedicinsk forskning således steget fra ca. 32% til 62% på kun 20 år, fra 1980 til 2000 [16]. Denne udvikling har den konsekvens, at mange af de afprøvninger, som er mest relevante for patienterne, lægerne og samfundet, ikke bliver lavet. Der bliver ikke i tilstrækkelig grad lavet afprøvninger, hvor man tester andet end lægemidler, f.eks. kirurgi, motion, fysioterapi eller psykologsamtaler, og det går ud over pålideligheden af forsøgsresultaterne. Mange af de såkaldte marginale forbedringer med nye præparater er i virkeligheden ikke reelt eksisterende, men for at vise dette, er det nødvendigt med offentligt finansierede lægemiddelfafprøvninger.

For det første bør der derfor – i overensstemmelse med anbefalingerne i NASTRA-rapporten [33], med Lægemiddelindustriforeningens [34] og Lægeforeningens [35] synspunkter – tilvejebringes langt flere offentlige midler til klinisk interventionsforskning. Der bør oprettes en offentlig forsk-

ningsfond, som har til formål at støtte kliniske afprøvninger, der ikke har industriens interesse, f.eks. sammenligninger på en fair måde af nye præparater med gamle præparater eller med andre interventioner, sammenligninger, hvor ingen af interventionerne er lægemidler, eller afprøvninger ved sjældne sygdomme. En sådan fond kunne til at begynde med udgøre 250 mio. kr. årligt. Hvis den blev fornuftigt administreret, burde det kunne blive en nettoindtægt for samfundet, idet vore valg af behandlinger ville blive langt mere rationelle, end der i dag er mulighed for. Man skal selvfølgelig beslutte, hvilken kasse pengene skal komme fra. Men pengene findes allerede, de bliver bare brugt forkert. Sygehusejerne og Sygesikringen kunne gå sammen om at finansiere sammenligninger af nye præparater med gamle standardpræparater og beslutte at vente med at bruge de nye behandlinger, indtil det var klarlagt, om de nu også er reelt bedre end de gamle, og om gevinsten er prisen værd. På denne måde ville man kunne undgå mange kostbare fejltagelser, og investeringen kunne helt fra starten være overskudsgivende.

For det andet er det tvingende nødvendigt, ikke mindst af hensyn til patientsikkerheden, at alle resultater af kliniske afprøvninger kommer til offentlighedens kendskab. Det første skridt hertil er at gøre det obligatorisk, at planlagte forsøg registreres i en international database, hvor de får et unikt identifikationsnummer [36]. Både herhjemme og i udlandet bør de videnskabetiske komitéssystemer og lægemiddelmyndigheder stille som betingelse – og tilse, at det bliver overholdt – at kliniske afprøvninger kun kan godkendes under forudsætning af, at alle resultater stilles til rådighed for offentligheden i sin fulde form, helst også med adgang til rådata og forsøgsprotokollen, inden for en vis tidsfrist efter afslutning af forsøget.

For det tredje burde det være en offentlig opgave at foretage de afprøvninger, der skal vise, hvad de nye behandlinger er værd. Dette er et langsigtet mål, der kræver international enighed at gennemføre. Industrien kan godt finansiere forsøgene, men skal ikke have indflydelse på udarbejdelse af protokol, gennemførelse, dataanalyse og publicering. Derved kan man sikre sig, at man stiller spørgsmål, der er relevante for patienterne, at behandlingen i kontrolgruppen er relevant, og at effektmålene er relevante. Bias under dataanalysen er offentligt ansatte forskere selvfølgelig ikke immune over for [20], men man kunne mindske risikoen betragteligt eller eliminere den ved at stille krav om blindet dataanalyse. Blindingen skulle opretholdes under udarbejdelsen af manuskriptet – der skrives i to versioner, idet man ikke ved, hvad der er hvad – indtil alle forskerne har godkendt begge udgaver. Det lyder besværligt, men er det ikke, og det er gjort før [37].

Korrespondance: Peter C. Gøtzsche, Det Nordiske Cochrane Center, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: pcg@cochrane.dk

Antaget: 22. juli 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Litteratur

- Moynihan R. Who pays for the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug companies. 1: entanglement. *BMJ* 2003;326:1189-92.
- Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. *BMJ* 2002;325:269-71.
- Henry D, Lexchin J. The pharmaceutical industry as a medicines provider. *Lancet* 2002;360:1590-5.
- Lægemiddelstatistik 1998-2002. København: Lægemiddelstyrelsen, 2003.
- Aldershvile J, Hansen MS, Kampmann JP et al. Lægeforeningens Medicinfortegnelse. 26. udg. 2003/2004. København: Lægeforeningens forlag, 2003.
- Fretheim A, Aaserud M, Oxman AD. The potential savings of using thiazides as the first choice antihypertensive drug: cost-minimisation analysis. *BMC Health Serv Res* 2003;3(1):18.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
- Appel LJ. The verdict from ALLHAT - thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA* 2002;288:3039-42.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
- Jüni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371-6.
- Safer DJ. Design and reporting modifications in industry-sponsored comparative psychopharmacology trials. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:583-92.
- Lindberg M. Gamle eller nye antipsykotika? *Ugeskr Læger* 2004;166:1032-3.
- Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G et al. Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.
- Goetzsche PC. Bias in double-blind trials (disp). *Dan Med Bull* 1990;37:329-36.
- Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003;289:454-65.
- Montaner JS, O'Shaughnessy MV, Schechter MT. Industry-sponsored clinical research: a double-edged sword. *Lancet* 2001;358:1893-5.
- DeAngelis CD, Fontanarosa PB, Flanagin A. Reporting financial conflicts of interest and relationships between investigators and research sponsors. *JAMA* 2001;286:89-91.
- Blum AL, Chalmers TC, Deutsch E et al. Differing attitudes of industry and academia towards controlled clinical trials. *Eur J Clin Invest* 1986;16:455-60.
- Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.
- Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C et al. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 2003;290:921-8.
- Aspinall RL, Goodman NW. Denial of effective treatment and poor quality of clinical information in placebo controlled trials of ondansetron for postoperative nausea and vomiting: a review of published trials. *BMJ* 1995;311:844-6.
- Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Avorn J, Chen M, Hartley R. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. *Am J Med* 1982;73:4-8.
- Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
- Depressing research. *Lancet* 2004;363:1335.
- Dukes MN. Accountability of the pharmaceutical industry. *Lancet* 2002;360:1682-4.
- Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997;315:640-5.
- McPherson K, Hemminki E. Synthesising licensing data to assess drug safety. *BMJ* 2004;328:518-20.
- Cowley AJ, Skene A, Stainer K et al. The effect of lorcaïnide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *Int J Cardiol* 1993;40:161-6.
- sal@ugebrev.dk. Skjult forskning førte til forkert anbefaling om lykkekpiller. *Økonomisk Ugebrev* 2004; nr 16:1-2.
- Det Nationale Strategiudvalg for Sundhedsvidenskab (NASTRA). Forslag til en national strategi for sundhedsvidenskab. Betænkning nr. 1284. København: Forskningsministeriet, 1995.
- Lassen LC, Christensen KB, Waldorff S. Ingen tvang til publicering. *Biotech-Denmark, Regionens Biotek-avis* 2004;maj;2.
- Poulsen J. Forskningsens uafhængighed. *Ugeskr Læger* 2002;164:4043.
- Evans T, Gulmezoglu M, Pang T. Registering clinical trials: an essential role for WHO. *Lancet* 2004;363:1413-4.
- Goetzsche PC. Blinding during data analysis and writing of manuscripts. *Controlled Clin Trials* 1996;17:285-90.