

Publikationsetik, nationale og internationale regelsæt

STATUSARTIKEL

Ole Haagen Nielsen & Povl Riis

Publikationsetikken omfatter primært manuskriptets vej, fra en videnskabelig undersøgelse er færdig, og til manuskriptet er publiceret. Publikationsetikken har to vigtige etiske forudsætninger: videnskabsetikken, der omfatter respekt og sikkerhed for forsøgspatienter og raske forsøgspersoner, og forskeretikken, der omfatter forskerens troværdighed.

Problemer i publiceringsprocessen

Når en videnskabelig, biomedicinsk undersøgelse er afsluttet, f.eks. en klinisk lægemiddelafprøvning, hvis koder er brudt, og arbejdet går ind i manuskriptfasen og videre derfra, kan der opstå problemer, som giver anledning til tvister og forsinkelser. Det gælder således resultatbearbejdelsen og -fortolkningen, de forskellige medarbejders og rådgiveres status som forfattere eller vejledere, redaktionernes forvaltning af fortrolig viden om nye originale forskningsresultater, den fair vurdering af manuskripter ved brug af redaktionelle konsulenter, dvs. *peer review*-processen, forfatterens afhængighed af eventuelle sponsorer med mere.

Hensigten med denne statusartikel er kort at omtale de vigtigste regelsæt på området.

Vancouver-reglerne

En gruppe redaktører fra almenmedicinske tidsskrifter (International Committee of Medical Journal Editors [ICMJE]) blev i Vancouver i 1978 enige om at udfærdige et regelsæt med titlen: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. Oprindeligt var sigtet at formulere faste regler for referencer, enheder og andre tekniske sider af manuskriptet for at spare forfattere for at skulle ændre udformningen af et manuskript, hvis det skulle fremsendes til en ny redaktion. Gennem Vancouver-gruppens samarbejde med verdens største sundhedsfaglige bibliotek, The National Library of Medicine i USA, har regelsættet opnået stor indflydelse, således at mere end 500 medicinske tidsskrifter i dag har tilsluttet sig det. Siden er de tekniske regelsæt blevet suppleret med et antal statements, der bl.a. omfatter en definition på et konsulentvurderet tidsskrift, nødvendigheden af regler for redaktionel frihed og integritet, forholdsregler ved interessekonflikter, parallelpublikationer, forholdsregler når et fremsendt manuskript viser sig at være baseret på videnskabelig uredelighed, fortroligheden ved omgang med manuskripter, tidsskrifters forhold til offentlige medier, forholdet til annoncører og tvistigheder mellem forfattere, når et projekts resultater i form af rådata fører til forsøg på publikation af konkurrerende manuskripter. Den seneste udgave af Vancouver-reglerne fra september 2001 kan hentes på netadressen: www.icmje.org.

Centralt for lægemiddelafprøvninger er i øvrigt den fælles ledende artikel med titlen »Sponsorship, Authorship, and

Accountability« og et nyt detaljeret statement om interessekonflikter, både i relation til forfattere, til sponsorer samt til redaktører, redaktionelle konsulenter og redaktionskontorernes stabe (1, 2).

Forfatterskab

Gennem mange år blev Vancouver-gruppens forfatterskabskriterier ikke fulgt, enten fordi prominente personer uretmæssigt blev sat på forfatterlisten for at bedre publikationsmulighederne, eller fordi institutionsledere eller vejledere opfattede deres medforfatterskab som et prærogativ, ligesom nogle forfattere uretmæssigt ikke blev anført på forfatterlisten.

I 2000 blev forfatterskabskriterierne ændret, så forskere, der har udført det praktiske arbejde med operationer, forsøg, analyser etc., i højere grad er blevet berettiget til et medforfatterskab. For at man kan opnå forfatterstatus skal tre krav være opfyldt. Forskeren skal have: 1) bidraget substantielt til udformning og design af studiet, indsamling af data eller analyse og fortolkning af data, 2) udformet udkast til artiklen eller revideret den kritisk og 3) godkendt den endelige version af manuskriptet (1).

Bidragydere, som ikke opfylder ovennævnte forfatterskabskriterier, kan i stedet nævnes i taksigelsen (*acknowledgements*). Forfatterrækkefølgen bestemmer forfatterne selv, men de skal til enhver tid kunne redegøre for rækkefølgen over for en tidsskriftsredaktion. Forfatterrækkefølgen tillægges i øvrigt forskellig betydning i den internationale sundhedsfaglige litteratur, og Vancouver-gruppen har forøget forsøgt at skabe konsensus herom.

Vancouver-gruppen har desuden fremhævet forfatterens nødvendige uafhængighed af kommercielle sponsorer.

I Danmark bør Vancouver-reglernes krav til forfatterskab desuden suppleres med de krav, som Udvalgene Vedrørende Videnskabelig Uredelighed (UVVU) detaljeret har omtalt under titlen »Medforfattererklæringer« (3), hvori det er præciseret, at tidsskriftredaktionerne skal have indblik i de enkelte forfattergruppers begrundelse for medforfatter-skaberne og have mulighed for en normerende indgriben.

En medforfattererklæring skal udarbejdes en gang for alle ved den første indsendelse af manuskriptet. Den bør herefter ikke kunne ændres, eller erstattes af senere ad hoc-erklæringer; den bør opbevares på forfatterens institution og på tidsskriftsredaktionen.

Alle berettigede interesser vil af redaktionen blive søgt tilgodeset ved brugen af detaljerede medforfattererklæringer. Dette vil ikke mindst være i yngre forskeres interesse, idet der under de nugældende vilkår kan udøves urimeligt pres på dem fra mere etablerede forskere om medforfatterskab. Ikke ualmindeligt er det, at presset udøves af ledere, som har skaffet rammebetingelser og finansiering, og som uden anden indsats påregner et medforfatterskab.

Habilitetsproblemer

Det er nyt, at finansiel og materiel støtte samt andre former

for potentiel afhængighed skal anføres i artiklen (1). Under et er hensigten hermed ikke at udelukke forfattere, der i forbindelse med det beskrevne projekt har modtaget ekstern støtte, men alene at skabe fuld gennemsækelighed (*transparency*).

Åben parallelpublikation og maskeret dobbeltpublikation

Generelt ønsker tidsskrifter ikke at modtage manuskripter, som allerede er publiceret, eller som forventes at blive publiceret samtidigt andetsteds. Undtagelsen er præliminære rapporter som *abstracts* eller *posters*, der har været præsenteret ved videnskabelige kongresser. Forudsætningen er, at tekstdelen ikke overskrider en A4-side. Det samme gælder for pressemeddelelser. Brud på disse regler kan i værste fald blokere for en senere publikation i et videnskabeligt tidsskrift. Vancouver-gruppen har imidlertid accepteret, at hvis det primært publicerende tidsskrift accepterer en parallelpublikation i et nationalt og ikkeengelsksproget tidsskrift, er dette fuldt acceptabelt. Det skal blot i en fodnote fremgå, at der er tale om en parallelpublikation med krydshenvisning til den anden reference.

»The Consort Statement«

Når der rapporteres om større lægemiddelafprøvninger, bør disse gennemføres i henhold til *The Consort Statement*, som kan hentes på netadressen: www.consort-statement.org. Disse retningslinjer sikrer, at der dels er beregnet statistisk styrke inden eksempelvis lægemiddelafprøvningen bliver gennemført, at randomisering og blinding er sket lege artis, ligesom der skal udfærdiges et patientrute (flow)-diagram for hver undersøgelse, således at læseren hurtigt kan blive orienteret om, hvor mange patienter der i alt indgik i undersøgelsen, og hvor mange der reelt blev inkluderet i den statistiske bearbejdning. Endvidere er det i retningslinjerne fremhævet, at de videnskabelige projektmedarbejdere ikke må indgå eksterne aftaler, som interfererer med deres uafhængige beslutning om at publicere og i hvilken form.

Videnskabsetik og forskeretik

Både videnskabsetik og forskeretik er reguleret af internationale deklamationer, konventioner og direktiver samt nationale regelsæt, der i Danmark hviler på love og bekendtgørelser.

Traditionelt følges Helsinki-deklarationens 5. reviderede udgave (4) som guldstandard inden for videnskabsetikken. For Europarådets medlemsstater, herunder Danmark, er Bioetikkonventionen fra 1997 (5) et juridisk vigtigere dokument, da det binder dansk lovgivning, og da det i nærmeste fremtid forventes fulgt op af en såkaldt protokol (i denne forbindelse et juridisk udtryk) (Draft additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research, som endnu ikke er officielt publiceret).

Bindende for Danmark er også EU's direktiv 2001/20/EC af den 4. april 2001 om tilpasningen af love, regulativer og administrative procedurer i medlemsstaterne i relation til indførelsen af god klinisk praksis (GCP) og gennemførelsen af kliniske undersøgelser af lægemidler til brug for menne-

sker (6). Forskerens egen etik er i Danmark underlagt UVVU, som nu er lovbasert. Her skal desuden henvises til Bekendtgørelse nr. 933 af den 15. december 1998, hvori udvalgenes sammensætning og beføjelser er nærmere beskrevet (7).

I en international sammenhæng kan der henvises til håndbogen *Fraud and Misconduct in Biomedical Research* fra 2001 (8). Yderligere vil sundhedsfaglige forskere have gavn af den håndbog, som European Association of Science Editors (EASE) i 2002 udgav i en ny udgave om bl.a. publikationsetik, hvori uredelighed og GCP er omtalt. I disse to bøger er der nøje redegjort for, hvilke krav der stilles til den redaktionelle behandling af indsendte manuskripter. Danske forskere, som deltager i lægemiddelundersøgelser i udviklingslande, bør også være bekendt med *Health Care Related Research in Developing Countries* (9).

Lægemiddelundersøgelser, som inddrager genetiske data, bør følge UNESCO's Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights (10).

Konklusion

Med det danske medlemskab af Europarådet og EU er danske sundhedsfaglige forskere forpligtet til at følge disse organers konventioner og direktiver, for konventioner og protokollers vedkommende, når Danmark har ratificeret dem.

Ved rangstilling af de regelsæt, som skal eller bør følges, står de nationale love på førstestaplens, derefter de officielle europæiske regelsæt med lovstatus, og først derefter de vejledende deklamationer o.l.

Summary

Ole Haagen Nielsen & Povl Riis: Publication ethics, national and international regulations.

Ugeskr Læger 2003;165:1646-8.

The publication ethics cover all stages of the scientific manuscript processing. In this respect a couple of ethical assumptions must be taken into account: the *research ethics* (i.e. respect and safety for participating patients and healthy volunteers), and the *researcher's ethics* (i.e. the credibility of the researcher). International declarations, conventions, directives, and various national laws and rules regulate *research ethics* and *researcher's ethics*. These topics are to some extent included in the Vancouver regulations, which also include qualifications for fulfilling authorship.

Reprints not available: Correspondence to: Ole Haagen Nielsen, Ugeskrift for Læger, Trondhjems-gade 9, DK-2100 København Ø.

Antaget den 12. februar 2003.

Redaktionen, Ugeskrift for Læger.

Litteratur

1. Højgaard L. Nye Vancouverregler og en stærk fælles leder om den klinisk kontrollerede undersøgelse under pres. Ugeskr Læger 2001;163:4982.
2. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM et al. Sponsorship, authorship, and accountability. Ugeskr Læger 2001;163:4983-5.
3. Riis P, Andersen D. Videnskabeligt forfatterskab. I: Udvalgte Vedrørende Videnskabeligt Uredelighed. Beretning 1996. København: Forskningsrådene, 1997.

4. World Medical Association. Declaration of Helsinki, 5. udgave. Edinburgh: WMA, 2000. Plus Note of Clarification on Placebo Controlled Trials. *BMJ* 2001;323:913.
5. Council of Europe. Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo: Europarådet, 1997.
6. European Union. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council, 4. april 2001.
7. Forskningsministeriets Bekendtgørelse nr. 933 af 15. december 1998 om Udvalgene Vedrørende Videnskabelig Uredelighed.
8. Riis P. The Concept of scientific dishonesty: ethics, value systems, and research. I: Lock S, Wells F, Farthing M, eds. *Fraud and misconduct in biomedical research*. 3. udg. London: BMJ Books, 2001.
9. Nuffield Council of Bioethics Working Party. *The ethics of research related to health care in developing countries*. London: Nuffield Foundation, 2002.
10. UNESCO. *The Universal Declaration of the Human Genome and Human Rights: from Theory to Practice*. Geneva: UNESCO, 2000.

Nye lægemidler og europæiske godkendelsesprocedurer

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products' rolle

STATUSARTIKEL

Mark A. Ainsworth

Med oprettelsen og udbyggelsen af EU er der gradvist sket en ændring af den måde, hvorpå nye lægemidler godkendes i Europa. Mens lægemiddelgodkendelse tidligere alene var et nationalt anliggende for medlemsstater, har Europa-Kommissionen nu også bemyndigelse til at godkende nye lægemidler. En sådan EU-godkendelse, kaldet en central godkendelse, er retsgyldig i alle 15 EU-lande og kræver ikke national godkendelse. Siden 1995 har det været et krav, at alle nye bioteknologisk fremstillede lægemidler skal godkendes på EU-plan. For nye lægemidler, der ikke er fremstillet bioteknologisk, er det fortsat valgfrit, om man vil benytte den nationale procedure eller EU-proceduren; men en stor del af lægemiddelfirmaerne vælger at benytte den centrale EU-procedure også for disse lægemidler. Den stigende betydning af lægemiddelgodkendelse gennem EU-systemet har naturligt medført, at de centrale EU-myndigheder har fået en øget indflydelse på lægemiddeludviklingen, herunder på kliniske udviklingsprogrammer/lægemiddelforsøg i de enkelte medlemsstater. I det følgende beskrives den centrale (EU) godkendelsesprocedure, og EU-godkendelsessystemets indflydelse på lægemiddelforsøg i de enkelte medlemsstater.

Den europæiske godkendelsesprocedure

Formelt udstedes europæiske lægemiddelgodkendelser (markedsføringstilladelser) af Europa-Kommissionen; men selve den bagvedliggende vurdering af, om lægemidlets kvalitet, sikkerhed og effekt er acceptabel, varetages af det europæiske lægemiddelagentur, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), der er beliggende i London, og dets videnskabelige komité, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Mens EMA er en administrativ enhed under Europa-Kommissionen, består CPMP af 30 medlemmer, der er udpeget direkte af de enkelte nationalstater (to medlemmer pr. land). To af CPMP's medlemmer, bistået af eksperter fra deres nationale

lægemiddelgodkendelsesmyndigheder, fungerer på skift som hovedansvarlige for vurderingen af de enkelte lægemidler. En stor del af den egentlige lægemiddelvurdering varetages således forsat på nationalt plan. På baggrund af de to hovedansvarlige CPMP-medlemmers vurderingsrapporter (og en efterfølgende videnskabelig diskussion) beslutter CPMP ved kvalificeret flertal, hvor mindst 16 medlemmer skal stemme for, om man kan anbefale, at lægemidlet godkendes til markedsføring i EU. I tilfælde af en positiv CPMP-udtalelse udsteder kommissionen en markedsføringstilladelse gældende for hele EU.

EMA/CPMP-retningslinjer for klinisk lægemiddeludvikling

Som den myndighed, der skal afgøre, om et nyt lægemidels kvalitet, sikkerhed og effekt er acceptabel, har EMA og CPMP en forpligtelse til at vejlede lægemiddelindustrien om, hvilke krav man stiller i den forbindelse. I samarbejde med lægemiddelgodkendelsesmyndigheder i USA og Japan har man derfor udfærdiget International Conference of Harmonisation (ICH) Guidelines (1), der omhandler generelle principper for, hvorledes et lægemidlets kvalitet, sikkerhed og effekt skal dokumenteres. Endvidere har man i EMA/CPMP (bistået af diverse ekspertgrupper) udarbejdet mere specifikke vejledninger gældende for EU. Disse vejledninger, kaldet Note for Guidance eller Points to Consider (2), henvender sig primært til lægemiddelindustrien, idet de for mere specifikke områder end ICH Guidelines detaljeret beskriver, hvilke krav man fra myndighedernes side stiller til dokumentationen for nye lægemidler. For så vidt angår sikkerhed og effekt har man fra EMA/CPMP's side således fastlagt krav til, hvilke type kliniske undersøgelser der bør foreligge for at opnå godkendelse af lægemidler inden for en række specifikke terapiområder, f.eks. hjerteinsufficiens, depression og apopleksi. Disse vejledninger er ofte detaljerede og omhandler valg af design, kontrolgrupper, studiepopulation, effektmål, statistisk analyse osv. Vejledningerne har derfor stor betydning for, hvorledes kliniske forsøg designes af lægemiddelindustrien. I og med at en