

Uærlighed i lægemiddelafprøvninger koster samfundet dyrt

INTERNATIONAL FORSKNING

Peter C. Gøtzsche

Man skulle tro, at der med de mange krav til forsøgsprotokoller, retningslinjer for *good clinical practice* og krav om anmeldelse til videnskabetiske komiteer og lægemiddelstyrelser var styr på medicinalfirmaernes lægemiddelafprøvninger. Det er desværre ikke tilfældet, og nyere eksempler fra vore allerbedste tidsskrifter viser, at der fortsat snydes på vægten til gavn for firmaerne, men til skade for patienterne og samfundsøkonomien.

Flere af disse sager blev kun opdaget, fordi den amerikanske sundhedsstyrelse, Food and Drug Administration, sammenlignede publikationerne med forsøgsprotokollerne og interne firmapræparater.

Pfizers nye svampemiddel, voriconazol, blev i en afprøvning sammenlignet med amphotericin B hos 837 patienter med cancer, som havde fået kemoterapi eller knoglemarvstransplantation (1). Forsøget var et såkaldt ækvivalensforsøg, som gik ud på at vise, at voriconazol var lige så godt som amphotericin B. Forskerne hævdede, at der ikke var forskel i effekten, og anbefalede, at man kunne bruge voriconazol i stedet for amphotericin B (1). Food and Drug Administration besluttede imidlertid, at voriconazol ikke skulle have markedsføringstilladelse til denne indikation, fordi den korrekte analyse – som var i overensstemmelse med forsøgsprotokollen – havde vist, at voriconazol var signifikant dårligere end amphotericin B (2).

I en anden sag havde forskerne i forhold til forsøgsprotokollen ændret både effektmål, statistisk analyse, varighed af forsøget og konklusionerne (3), hvorved forsøgsresultatet for et nyt gigtpreparat, celecoxib, blev ganske misvisende (4). I denne sag havde det sponsorerende firma haft det store fejlblad fremme og »lagt to forsøg sammen«, der ikke havde noget med hinanden at gøre, og fremstillet det, som om det drejede sig om et enkelt forsøg, trods det forhold, at der var udtalte og statistisk signifikante forskelle mellem forsøgene, og de derfor ikke bare kunne »lægges sammen« (5). Dette forsøg var sponsoreret af Pharmacia, som i nogen tid har været forsøgt opkøbt af Pfizer, som i forvejen er verdens største medicinalfirma.

Det tredje eksempel drejer sig om behandling af blodforgiftning med protein C (6). I dette eksempel havde forskerne undladt at omtale væsentlige ændringer i forsøgsprotokollen, som blev lavet, mens forsøget stod på. Forskerne fandt en signifikant effekt af stoffet, hvorimod Food and Drug Administration konkluderede, at der ikke var tilstrækkelig evidens til at anbefale behandlingen på grund af en række problemer, som ikke var omtalt i forskernes artikel (7). Forsøget var sponsoreret af Eli Lilly.

I det fjerde eksempel viste en metaanalyse af en række forsøg med svampemidlet fluconazol, som Pfizer havde sponsoreret, at der var så udtalt bias i både design og ana-

lyse af forsøgene (8), at JAMA's redaktør udtalte til Ugeskrift for Læger, at »Det svarer til, at man binder benene sammen på en væddeløbshest og dernæst siger til alle, at den er meget langsommere end sine konkurrenter« (9).

Der er mange andre eksempler på uærlige lægemiddelafprøvninger, sponsoreret af de store medicinalfirmaer, f.eks. hvor der er lagt så meget røgslør ud, at man ikke kan se, om to eller flere artikler handler om det samme forsøg eller om forskellige forsøg (8, 10). Et andet velkendt eksempel er, at man har brugt de gamle antipsykotiske midler i alt for høj dosis, hvilket bevirkede, at der var langt flere patienter, der opgav behandlingen pga. bivirkninger, når de fik det gamle stof, end når de fik det nye, som reelt var lavere dose, men ikke så meget lavere, at man kunne se en forskel i effekt. I en nyere analyse vises, at forsøg sponsoreret af industrien signifikant oftere har positive konklusioner om firmaets præparater end forsøg med anden sponsorering (11).

Egentlig er det ganske uacceptabelt, at medicinalindustrien har så stor indflydelse på både design, analyse af og rapportering om kliniske forsøg, som tilfældet er, da resultaterne er helt afgørende for industriens indtjeningsmuligheder. Man kan ikke forvente, at industrien vil lave forsøg, der risikerer at vise, at firmaets nye stof ikke er bedre end det gamle og billige standardpræparat. Det var da heller ikke industrien, men National Heart, Lung, and Blood Institute i USA som stod for The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)-forsøget, der viste, at det billigste præparat til behandling af hypertension, et tiazid, også var det bedste (12).

Industrien plejer selvfølgelig sine egne interesser, hvorimod vi har forsømt at pleje vore og patienternes. Det kan ikke blive ved med at gå. Alene ved en mere rationel behandling af hypertension, ville der i Danmark kunne spares et trecifret millionbeløb om året.

Det burde være en offentlig opgave at gennemføre de forsøg, der skal afgøre, om ny og dyr medicin er bedre end den gamle og billige. Eller om andre tiltag, som industrien ikke har nogen interesse i, f.eks. motion, er lige så godt eller bedre end indtagelse af lægemidler. Der bør derfor i EU oprettes en pendant til National Institutes of Health i USA.

Men vi kan lige så godt starte med os selv. En offentlig forskningsfond på 250 mio. kr. årligt, hvis formål er at støtte kliniske afprøvninger, hvor der er begrundet formodning om store potentielle besparelser, burde kunne blive en særdeles god forretning for samfundet.

H:S Rigshospitalet, Det Nordiske Cochrane Center.

Litteratur

- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-34.
- Powers JH, Dixon CA, Goldberger MJ. Voriconazole versus liposomal amphotericin B in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:289-90.

3. Hrachovec JB, Mora M. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001;286:2398.
4. Jüni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.
5. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;325:163-4.
6. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
7. Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ et al. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347: 1027-30.
8. Johansen HK, Göttsche PC. Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta-analysis. *JAMA* 1999; 282:1752-9.
9. Astrup N. Uærlighed koster dyrt. *Ugeskr Læger* 1999;161:6666-8.
10. Rennie D. Fair conduct and fair reporting of clinical trials. *JAMA* 1999; 282:1766-8.
11. Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the *BMJ*. *BMJ* 2002;325:249.
12. 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.

ORIENTERING

PET-skanning styrkes på Rigshospitalet

Klinikchef på Klinik for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin på Rigshospitalet, overlæge, dr.med. *Liselotte Højgaard*, har modtaget knap to mio. kr. fra Lundbeckfonden. Beløbet skal bruges til køb af nyt apparatur, der effektivt og hurtigt kan fremstille nye kemiske sporstoffer til brug for PET-skanning. PET-skanning anvendes til kræft- og epilepsidiagnostik og til undersøgelser af hjernen hos både raske personer og patienter. Det nye apparatur vil således bidrage til at styrke behandlingen og forskningen inden for disse områder på Rigshospitalet, der råder over et af Europas største centre for PET-skanning.



Redaktionen

KOMMENTARER OG KORRESPONDANCER

Hvor længe holder en medicinsk sandhed?

De fleste har sikkert moret sig med at læse i ældre medicinske lærebøger, og mange har nok også tænkt over, hvor længe vore dages lærebøger mon holder vand?

I en nylig artikel (1) har *Poynard et al* taget dette emne op. De stiller det provokerende spørgsmål: Hvor længe holder en medicinsk sandhed? Forfatterne gik systematisk til værks. De har analyseret 474 konklusioner fra nonrandomiserede og randomiserede studier samt metaanalyser om cirrose eller hepatitis fra perioden 1945-1999. De fleste studier var publiceret i *Lancet* eller *Gastroenterology*.

Man lod eksperter foretage en blindet vurdering af alle

474 konklusioner. Der var tre muligheder: Sand, falsk eller forældet. Enigheden mellem eksperterne var meget høj. Man gennemførte også en kvalitetsvurdering af de anvendte metoder.

Hovedkonklusionen er, at 50% af de oprindelige sandheder overlevede som sande i 45 år (*sandhedens halveringstid*). Der blev naturligvis kontrolleret for, at de fleste studier havde haft få år, hvor de havde været »under risiko« for at blive falsificerede. Hvis man studerede leversygdomme for 45 år siden, vil halvdelen af det, man lærte dengang, altså være forældet eller falsk i dag.

Poynard et al undersøgte også, om der er bedre overlevelse for de konklusioner, som hviler på metaanalyser eller randomiserede studier, men disse formodninger blev ikke bekræftet. Man kunne heller ikke vise, at konklusioner, der hviler på analyser af høj kvalitet, har bedre overlevelse end de øvrige. Derimod viste det sig, at negative konklusioner (behandling x virker ikke) er mere holdbare end positive, hvilket jo ikke er så mærkeligt. Eneste klare lyspunkt set fra et evidensbaseret synspunkt er, at metaanalyser baseret på individuelle data har givet 100% holdbare konklusioner – hidtil!

Så vidt vi ved, findes kun ét tilsvarende studie, nemlig *Hall & Platells* analyse af *half-life of truth in surgical literature* (2). Også de når frem til en halveringstid for sandheden på 45 år, hvilket jo er et interessant sammenlæg. I denne sammenhæng er der især tale om forældelse af teknikker, og *Hall & Platell* filosoferer da også over, hvor længe det nuværende kirurgiske paradigme vil overleve. De konkluderer, at den nuværende åbne kirurgi i 2038 vil være afløst af andre og snildere teknikker.

Vi finder disse analyser både spændende og udfordrende. De sætter fokus på et af den empiriske videnskabs ømmeste punkter: Skæringspunktet mellem 1) evidensbaserede udsagn og 2) formodninger, myter og overtro. Forfatterne anvender nogle af den medicinske videnskabs skrappeste metoder på forskningen selv. Der er nok ikke mange videnskabelige discipliner, der ville udsætte sig selv for en sådan kritisk analyse. Måske er der nogle, der ville konkludere, at når sandheden ikke holder længere, kan vi lige så godt opgive det evidensbaserede paradigme. Det ville være ikke så lidt af en misforståelse og helt imod intentionerne i *Poynard et al's* arbejde. Evidensbaseret medicin betyder ikke, at der ikke begås fejltagelser, men at man har en metode til at identificere og rette dem. Kun fundamentalister tror på en fejlfri videnskab, hvor sandheden holder evigt.

København
Tage Søndergård Kristensen
 Mag.scient.soc., dr.med.
Gert Bolander Jensen
 Akademiingeniør, ph.d.

Litteratur

1. Poynard T, Munteanu M, Ratziu V et al. Truth survival in clinical research: An evidence-based requiem? *Ann Intern Med* 2002;136:888-95.
2. Hall JC, Platell C. Half-life of truth in surgical literature. *Lancet* 1997;350: 1752.

Indlægget har være forelagt *Henrik R. Wulff*, der ikke har kommentarer.

Redaktionen