

Positivistisk legemiddel-forskning

Sponset forskning har høy kvalitet og gir positive resultater. Dette gjelder i særlig grad under legemiddelindustriens produktutvikling.

I tidsskriftet *BMJ* og *JAMA* slår de danske forskerne Als-Nilsen, Kjaergaard og medarbeidere fra Copenhagen Trial Unit fast at forskningsfinansiering gir større sannsynlighet for positive anbefalinger av sponors produkt (1, 2). Undersøkelsene har vakt oppsikt og debatt både i de nevnte tidsskriftene og i norske medier (3–5). *JAMA* og *BMJ* avkrever erklæring om konfliktinteresse ved publisering og er inne i en interessant prosess for å kartlegge hva som egentlig publiseres og hvilke krefter som påvirker denne prosessen (6). De fleste studier de danske forskerne vurderer er kliniske studier av legemidler der legemiddelindustrien er sponsor.

For å ta luften litt ut av ballongen og ikke primært angripe undersøkelsene per se, synes vi ikke det er særlig oppsiktsvekkende at finansieringen fra legemiddelindustrien fører til positiv anbefaling av eksperimentell legemiddelterapi versus sammenlikningsalternativer. Det er åpenbart at leseren av vitenskapelige resultater har krav på denne informasjonen når tolkingen av resultatene skal foretas. Hvorfor er resultatene positive?

Legemiddelutvikling gjøres for å oppnå godkjenning av et legemiddel. Myndighetskravene er like i alle land: Vis at midlet er like godt eller bedre enn eksisterende terapi. Industriens studier utføres primært med henblikk på produktutvikling og er ofte bekreftende. Den uavhengige forskningen gjøres aldri for å utvikle et produkt, men for å belyse forskjeller mellom produkter som allerede er ferdig utviklet. Dette betyr en enorm forskjell i selektering og forventning, og er sannsynligvis årsaken til de danske funnene som er fremkommet etter vurdering av 10–12 år gamle studier.

Redusert bruk av placebogrunder etter revisjon av Helsinkideklarasjonen gir nå en økning i såkalte ekvivalensstudier (non-inferiority design), der beskrivelsene av resultatene blir mer krevende og andre forhold enn hovedvariablene vektlegges i tolkingen. Industrien finansierer i større grad prosjekter som har mulighet for å nå

positivt konklusivt resultat enn de som ikke har like stor mulighet. Legemiddelstudier gjøres på pasienter som a priori responderer på legemidlet, slik som terapi antas å foregå i vanlig praksis. Dette gir et sterkt driv i retning av positive resultater.

Positiv skjevhet (bias) forsterkes ved at tidsskriftene i mindre grad publiserer negative resultater. Uavhengige undersøkelser holder ikke den standard som industriens egne undersøkelser og når ikke opp i tidsskrifter som *BMJ* og *JAMA* der bare 7 % av de innsendte manuskriptene publiseres (3).

At uavhengige studier dessverre er langt dårligere enn industriens egne, er et sentralt funn i de danske undersøkelsene (2). Det er ikke umulig at man faktisk må konkludere litt mer forsiktig i disse uavhengige studiene, når cirka dobbelt så mange av studiene ikke har dobbeltblind design og så mange som halvparten av prosjektene (52,3 %) helt mangler bivirkningsrapportering. Langt færre av de uavhengige studiene når også avtalt pasientantall, noe som også bør mane til forsiktighet i resultatbeskrivelsene.

Mer enn 85 % av alle legemiddelsubstanser som testes på mennesker, blir aldri godkjent for bruk. De fleste substanser faller fra i tidlig fase på grunn av manglende effekt og sikkerhet. Senere er studiene ofte bekreftende med hensyn til vurdering av dose, pasientgruppe, sikkerhet og effekt. Legemiddelindustrien forfølger av naturlige grunner ikke forskning på substanser som ikke virker. Patentsystemet virker til en viss grad forsterkende med tanke på at informasjon ikke når tidsskrifter. Det vil si at patent tas ut tidlig, mens publiseringsfrekvensen øker når produktet nærmer seg kommersialisering. På denne måten blir negative resultater fra substanser som ikke virker, ikke kjent. Det er kanskje synd, men legemiddelutvikling er i så henseende ikke annerledes en annen produktutvikling.

Leseren som tolker resultater fra legemiddelstudier, må også være på vakt overfor andre fallgruver. Mellom legemiddelforsøk som danner grunnlaget for godkjenning av et legemiddel hos myndighetene, og de som senere publiseres, introduseres også skjevhet, noe som påpekes i en ny undersøkelse i *BMJ* (6). I publikasjoner fra 1983–99 relatert til godkjenningen av fire nye antidepressiver i Sverige i årene 1989–94, forekom publisering av positive resultater fra disse forsøkene hyppigere enn publisering av negative. Ikke-konklusive resultater nådde overhodet ikke publisering. Markedsadgangen for et legemiddel skjer altså forut for og er ikke koblet til krav om publisering av de data som ligger til grunn for godkjenningen. Dette er etter vår oppfatning et mindre problem så lenge ikke resultatene som godkjenningen er basert

på, er uriktige. De fleste dose-responsstudier, av eksempelvis antidepressivum nummer 7 eller 8, har ikke innovasjons-høyde for publisering, uavhengig av resultat. Men helhetlig gis det kanskje inntrykk av tabloidisering av den medisinske fagpressen og hemmelighold fra industrien. Legemiddelindustrien motsetter seg ikke innsyn i denne type data, dersom et minimum av immaterielle rettigheter ivaretas.

Mange forhold introduserer skjevhet i positiv retning i legemiddelindustrifinansiert forskning, mens lite tyder på at resultatene fra studiene er gale. Det er derfor litt pussig at Tidsskriftet i sin formidling av sitater fra de danske forskerne antyder at overvekten av positive resultatbeskrivelser enten skyldes at konklusjonene er skrevet av industrien eller at forskeren er så bedøvet av sponsormidler at de konkluderer mer positivt enn det er grunn til ut ifra resultatene (7). Det finnes faktisk ikke støtte for disse konklusjonene basert på hva som er presentert i *BMJ* og *JAMA*.

Tidsskriftene har en særdeles viktig rolle i å informere i enda større grad om det bakgrunnsarbeid og den enorme seleksjonen som faktisk finner sted før en medisinsk nyhet publiseres. Artiklene i *BMJ* og *JAMA* er, til tross for metodologiske svakheter (3), derfor et modig og nødvendig steg i en prosess der tidsskriftene selv finner ut hva de publiserer, hvilke føringer som måtte eksistere og informerer leseren om dette. Legemiddelindustrien støtter fullt ut denne utviklingen samt styrking av uavhengig legemiddelforskning og opplysninger om finansiering ved klinisk utprøving av nye medisiner.

Henrik Lund
henrik.lund@astrazeneca.com
AstraZeneca

Olav Flaten
GSK

Atle Skattebøl
MSD

På vegne av Legemiddelindustriens forskningsutvalg

Litteratur

1. Als-Nilsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of Funding and Conclusions in Randomized Drug Trials. A reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 2003; 290: 921–8.
2. Kjaergard LL, Als-Nilsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the *BMJ*. *BMJ* 2002; 325: 249.
3. Djulbegovic B, Jacobs A. Association between competing interests and conclusions. *BMJ* 2002 325: 1420.
4. Johnsen N. Sponset medisin blir best i test. Dagsavisen 23.8.2003.
5. Dagsrevyen, NRK 23.8.2003.
6. Melander H, Alhquist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: reviews of studies in new drug applications. *BMJ* 2003; 326: 1171–6.
7. Feiring E. Mener legemiddelindustrien konkluderer i egen favør. www.tidsskriftet.no/pls/its/pa_it_vis-nyhet?vp_id=2543 (21.8.2003).