

Klinisk legemiddelutprøving i Norge – gjennomføring og rapportering er ikke tilfredsstillende

Sammendrag

Bakgrunn. Formålet med studien var å fremskaffe kunnskap om hvordan kliniske legemiddelutprøvinger gjennomføres og rapporteres i Norge og i hvilken grad de publiseres.

Materiale og metode. Alle legemiddelutprøvingene meldt i 1996 ble inkludert. Data ble innhentet fra ordinært meldeskjema, korrespondanse med utprøverne, sluttrapporter og spørreskjema utarbeidet for studien. Opplysningene ble lagt inn i en egen database.

Resultater. Totalt ble det meldt 208 legemiddelutprøvinger. De fleste var initiert av industrien (85 %), og det var en klar overvekt av internasjonale studier (73 %). Sluttrapport ble innsendt slik forskriftene krever for 48 (23 %) av studiene. Av 159 studier med opplysning om gjennomføring ble 39 (25 %) avbrutt eller ikke igangsatt. Av 143 studier med opplysning om publisering ble 77 (54 %) ikke publisert. Studier med positiv konklusjon hadde en høyere publiseringssats (59 %) enn studier med negativ konklusjon (38 %).

Fortolkning. Rapporteringsrutinene for legemiddelutprøvinger fungerer ikke tilfredsstillende. Lav rapporteringsfrekvens svekker myndighetenes mulighet til å få en samlet oversikt over utprøvingene, som i stor grad utføres av legemiddelindustrien. Kliniske forskere i Norge deltar i internasjonale legemiddelstudier i større grad enn tidligere. Mange studier blir ikke gjennomført etter planen, og under halvparten av legemiddelutprøvingene publiseres.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Linda Sandaker
Bente Fjeld
Åsmund Reikvam
asmund.reikvam@medisin.uio.no
Institutt for farmakoterapi
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

Harald Lislevand
Steinar Madsen
Statens legemiddelverk
Oslo

Kliniske legemiddelutprøvinger er grunnlaget for godkjenning av legemidler. Utprøvingene er også avgjørende for nye indikasjoner og for riktig bruk av legemidler generelt. Før en utprøving kan settes i gang må det foreligge godkjenning fra Statens legemiddelverk og tilråding fra en regional etisk komité.

De som står bak en legemiddelutprøving, har en rekke forpliktelser som er nedfelt i forskrifter om klinisk utprøving av legemidler (1, 2). Dette innebærer blant annet plikt til å sende Statens legemiddelverk sluttrapport når en klinisk utprøving er avsluttet. Dessuten skal Statens legemiddelverk ha melding ved endringer av utprøvingen. Tidligere undersøkelser i Norge har vist betydelig svikt i disse melderutinene (3, 4).

I Helsinkideklarasjonen ligger en forpliktelse til at resultater fra alle kliniske forsøk skal publiseres eller på annen måte gjøres tilgjengelig for allmennheten (5). Vi vet at dette ikke alltid blir ivaretatt. Det er også slik at studier med positive resultater lettere oppnår publisering enn studier med negative resultater (6, 7).

I Norge har vi ufullstendig informasjon om pågående og avsluttede legemiddelutprøvinger. Hensikten med studien var å undersøke hvilke typer kliniske utprøvinger som planlegges, hvem som står bak utprøvingene, hvor stor andel som gjennomføres og i hvilken grad resultatene publiseres.

Materiale og metode

Resultatene bygger på to typer kildemateriale. Det ene er informasjon i meldeskjema for klinisk utprøving, korrespondanse mellom Statens legemiddelverk og forsker/legemiddelfirma og sluttrapporter. Den andre typen kildemateriale er utfyllende informasjon innhentet gjennom et spørreskjema.

Det ble opprettet en egen database der

opplysningene ble lagt inn. Ved valg av variabler til denne databasen tok vi utgangspunkt i meldeskjema for klinisk utprøving (8) og S. Overhaldens oppgave *Vurdering av kliniske utprøvinger meldt til SLK i 1988* (3).

Opplysningene fra alle kliniske utprøvinger meldt i 1996, ble registrert fortløpende i databasen. Deretter ble det i første halvår 2003 sendt ut et spørreskjema til alle som ledet utprøvingene for å innhente de sluttrapporter og opplysninger som manglet. Samtidig spurte vi om studiene var blitt publisert i medisinske tidsskrifter og i tilfelle hvor mange publikasjoner de hadde resultert i, referanser til publikasjonene og eventuelle årsaker til manglende publisering. De nye opplysningene som fremkom ble registrert. Dataanalysen ble påbegynt i desember 2003.

Vi definerte studien som industriinitiert når den var gjennomført i regi av et legemiddelfirma, slik det er omtalt i veiledning til forskrift om klinisk utprøving (9). Dette innebærer at en representant for et legemiddelfirma hadde medundertegnet meldingen om utprøvingen. Som kontroll ble det også undersøkt om relevant korrespondanse hadde foregått mellom Statens legemiddelverk og det aktuelle firma.

For alle studier med sluttrapport vurderte vi studienes konklusjon i forhold til forventet resultat. De studiene som hadde samsvar mellom forventet resultat og konklusjon, ble definert som positive studier, mens studier med manglende samsvar ble rubrisert som negative studier.

Året 1996 ble valgt fordi tilstrekkelig tid var gått til at det var mulig å vurdere hele forløpet av utprøvingen, inkludert publisering.

Hovedbudskap

- En høy andel av meldte kliniske legemiddelutprøvinger gjennomføres ikke som planlagt
- Under halvparten av utprøvingene resulterer i vitenskapelige publikasjoner
- For en høy andel av utprøvingene gjennomføres ikke den pliktige innsending av sluttrapport
- Norge mangler en løpende adekvat oversikt over hva som foregår av legemiddelutprøvinger

Tabell 1 Kjennetegn ved alle legemiddelutprøvingene meldt i 1996 (n = 208)

Variabel		Antall	
		n	(%)
Initiativtaker	Industri	176	(85)
	Forsker	32	(15)
Internasjonal/nasjonal	Internasjonal	152	(73)
	Nasjonal	55	(26)
	Ikke angitt	1	(0,5)
Fase	Fase I	5	(2)
	Fase II	34	(16)
	Fase III	136	(65)
	Fase IV	17	(8)
	Flere faser	3	(1)
	Ikke angitt	13	(6)
Utprøvningssted	Regionsykehus	91	(44)
	Annet sykehus	62	(30)
	I og utenfor sykehus	14	(7)
	Spesialistpraksis	23	(11)
	Allmennpraksis	6	(3)
	Annet sted	10	(5)
	Ikke angitt	2	(1)

Resultater

I 1996 ble 208 kliniske utprøvinger meldt til Statens legemiddelverk. Tabell 1 viser kjennetegn ved studiene. Av de 55 nasjonale studiene var 37 (67 %) enkeltcenterstudier, 13 (24 %) var multisenterstudier og fem kunne ikke rubreres.

I 192 av de 208 kliniske utprøvingene var det mulig å angi et ATC-område for studien. Det foregikk flest kliniske utprøvinger i Norge innen medikamentgruppene N (nervesystemet), A (fordøyelsesorganer/stoffskiftet) og C (hjerte/kretsløp). Disse ATC-gruppene var involvert i til sammen 92 (48 %) av de 192 studiene.

For 48 (23 %) av de 208 kliniske utprøvingene som ble meldt og godkjent av Statens legemiddelverk, ble det på initiativ fra utprøverne sendt inn sluttrapport. Etter utsendelsen av vårt spørreskjema sendte ytterligere 53 inn sluttrapport, slik at det til sammen forelå 101 (49 %) sluttrapporter. Totalt 143 (69 %) svarte på spørreskjemaet.

Opplysninger om endelig antall pasienter som ble inkludert i Norge forelå for 119 av de 208 utprøvingene. Antall pasienter i studiene var (gjennomsnitt, median, spredning): alle studier 70, 34, 1–563; nasjonale studier 89, 33, 4–563; internasjonale studier 58, 33, 1–435. Av de 119 studiene rekrutterte 40 (34 %) flere pasienter enn forventet ved start av studien, 63 (53 %) rekrutterte færre enn forventet og 16 (13 %) like mange som forventet.

I 159 av de 208 studiene var det mulig å vurdere gjennomføringen av studiene. Mangelfulle opplysninger gjorde vurderingen

vanskelig for de resterende 49. Figur 1 viser forløpet av studiene. Av de 34 nasjonale studiene ble 30 (88 %) gjennomført, mens tilsvarende tall for de 124 internasjonale studiene var 89 (72 %). Av 143 industriinitierte studier ble 108 (76 %) gjennomført, og 12 (75 %) av 16 forskerinitierte studier ble gjennomført.

39 (25 %) av de 159 studiene ble avbrutt eller ikke igangsatt (fig 1). Industriinitierte og forskerinitierte studier hadde en like stor andel avbrutte eller ikke-igangsatte studier. Årsakene til at de 39 studiene ble avbrutt eller ikke igangsatt fremgår av figur 2.

Konklusjon i forhold til forventet resultat forelå for 97 av de 208 kliniske utprøvingene. Disse 97 omfattet både gjennomførte og avbrutte studier, men også meldte studier som kun ble gjennomført internasjonalt. I 80 (82 %) av studiene ble konklusjonen rubisert som positiv, i 12 (12 %) som negativ, mens det for fire (4 %) studier ikke kunne trekkes noen konklusjon.

Tabell 2 viser antall publikasjoner som legemiddelutprøvingene resulterte i blant de 143 utprøvingene med svar på spørreskjema. Den ene studien som var basis for 23 publikasjoner ble avsluttet tidligere enn planlagt på grunn av større positiv effekt enn forventet.

I 16 av de 77 upubliserte studiene var årsaken til manglende publikasjon angitt: tre oppgav at publisering ikke var forsøkt, tre at artikkel var sendt til tidsskrift, to at publisering var refusert av tidsskrift, to at artikkel var under utarbeiding, to at rapport ikke var ferdigskrevet og fire oppgav annen årsak. For 61 (79 %) studier var årsaken til manglende publikasjon ikke oppgitt.

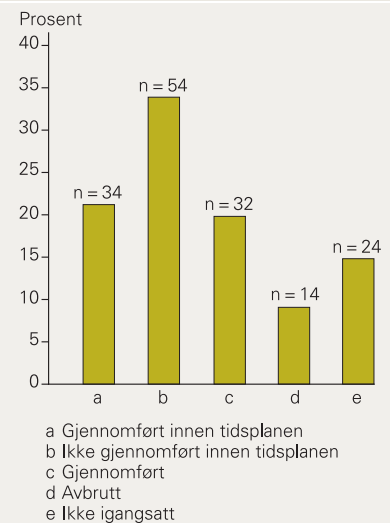
Vi har opplysninger om både konklusjon og eventuell publisering i 77 av de 208 studiene. Antall publikasjoner fordelt på legemiddelutprøvinger med positiv og negativ konklusjon var 41 (59 %) for de 69 positive og tre (38 %) for de åtte negative.

Følgende publikasjonsrate ble funnet for ulike typer studier: 57 (46 %) av 125 industriinitierte; 9 (50 %) av 18 utprøverinitierte; 15 (45 %) av 33 nasjonale; 50 (46 %) av 109 internasjonale; 33 (50 %) av 66 studier utført ved regionssykehus; 16 (44 %) av 36 studier utført ved annet sykehus; 13 (45 %) av 29 studier utført utenfor sykehus.

Diskusjon

Vår studie viste at 208 kliniske utprøvinger ble meldt til Statens legemiddelverk i 1996. Antall meldte utprøvinger per år har ligget stabilt rundt 200 de siste 25 årene (3, 4). I 2003 ble det meldt 201 utprøvinger.

Legemiddelindustrien står bak majoriteten av de kliniske legemiddelutprøvingene i Norge i dag. Vi fant at 85 % av utprøvingene var initiert av industrien, og dette er i samme størrelsesorden som ble registrert i undersøkelser fra 1982–86 og 1988 (3, 4). Det betyr ikke nødvendigvis at alle disse studiene var fullstendig styrt av industrien, da

Figur 1

Andel legemiddelutprøvinger fordelt på ulike sluttresultater. Opplysninger er gitt for 159 av totalt 208 studier. Gjennomføringen er ikke vurdert for de resterende 49 studiene på grunn av mangelfulle opplysninger. Kategorien «gjennomført» betyr at studien er gjennomført, men opplysninger om tidsplan foreligger ikke

også studier hvor legemiddelfirma kun bidrog økonomisk, faller inn under denne gruppen.

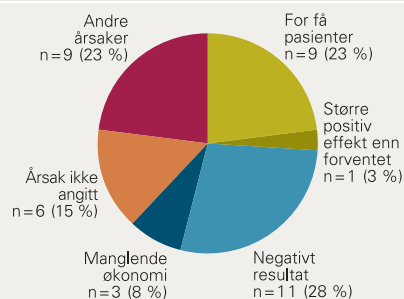
Nesten tre firedeler av studiene i Norge var internasjonale. Dette er en økning i forhold til en undersøkelse i 1988 som viste at bare 42 % var internasjonale (3). Våre funn tyder på at kliniske forskere i Norge er med på internasjonale prosjekter i større grad enn tidligere samtidig som de i mindre omfang initierer egne studier. Det er usikkert om dette er et uttrykk for en reell nedgang i norsk aktivitet innen klinisk legemiddelutprøving eller om det er et uttrykk for mer samarbeid og flere nasjonale multisenterstudier.

Tre firedeler av utprøvingene foregikk ved sykehus, med en overvekt av studier utført ved regionssykehus. Kun 3 % foregikk utelukkende i allmennpraksis. Den lave andelen blant allmennpraktikere er noe overraskende tatt i betraktning den gode pasienttilgangen i primærhelsetjenesten. Dette kan ha sammenheng med at arbeidet i allmennpraksis er av en slik karakter at det er vanskelig å prioritere forskning. Generelt er det også vanskeligere for primærleger å ta initiativ til studier, og tilbudet om deltakelse kan være begrenset. Dessuten kan deltakelse i klinisk utprøving være forbundet med tap av inntekter.

Det var klart flest fase III-studier og svært få fase I-studier. Umiddelbart kan dette indikere at det i Norge er liten interesse for forskning på kjemiske substanser med potensial til å bli markedsført som medikamenter. Imidlertid er den mest sannsynlige forklaringen at gjennomføring av fase I-studier

Tabell 2 Antall publikasjoner som legemiddelutprøvingene resulterte i. Opplysning om publisering er gitt for 143 av totalt 208 studier

Antall publikasjoner	Antall studier	
	n	(%)
0	77	(53,9)
1	46	(32,2)
2	9	(6,3)
3	4	(2,8)
4	2	(1,4)
6	1	(0,7)
23	1	(0,7)
Ukjent	3	(2,1)
Totalt	143	(100)

Figur 2

Årsaker til avbrutte/ikke igangsatte legemiddelutprøvinger oppgitt for 39 studier. Andre årsaker: uheldige etiske sider, skadelig effekt i prekliniske dyreforsøk og innvending, manglende eller for sen godkjenning fra Statens legemiddelverk

vært negativ. Ifølge forskriftene skal rapport sendes inn innen ett år etter at en studie er avsluttet (1). Et sanksjonsmiddel som Statens legemiddelverk kan vurdere, er å utsette godkjenning av nye utprøvinger inntil utprøver har sendt inn sluttrapport for sine tidligere studier. Etter at spørreskjema ble utsendt, økte antallet innsendte sluttrapporter slik at rapport forelå for halvparten av studiene. For noen få utprøvinger var dog forklaringen på uteblitt sluttrapport at studiene ikke var avsluttet eller nylig var avsluttet.

Over halvparten av studiene rekrutterte færre pasienter enn forventet. Dette peker i retning av en noe urealistisk optimisme fra initiativtakernes side under planleggingen av et forskningsprosjekt. Slik optimisme kan være en av årsakene til at mange opplever langsommere rekruttering enn forventet. Dette vil i sin tur føre til at det blir vanskeligere å overholde tidsplanen.

Det er verdt å merke at industrien og uavhengige forskere gjennomførte studiene i like stor grad. En firedel av studiene som vi fikk komplette opplysninger om, ble avbrutt eller ikke igangsatt. Denne andelen er nok i realiteten høyere, da det er sannsynlig at det er en høyere andel avbrutte eller ikke igangsatte studier blant studier som det ikke var sendt inn opplysninger om til Statens legemiddelverk.

Der man kunne vurdere studiens konklusjon i forhold til forventet resultat, var fire av fem positive. Delvis kan årsaken til den høye andelen positive studier være at initiativtaker formulerer forventet resultat på en måte som gjør det forholdsvis lett å oppnå positiv konklusjon.

Bare litt under halvparten av studiene som vi hadde komplette opplysninger om, ble publisert. I forhold til totalt antall meldte studier var nok publiseringandelen enda lavere. For vel firedelen av studiene manglet det opplysninger om publisering, og det er sannsynlig at det er et høyt antall ikke-publiserte studier i denne gruppen. Den lave publiseringandelen er betenkelig tatt i betraktning Helsinkideklarasjonens krav om at resultatene skal gjøres tilgjengelig for allmennheten (5).

Tidligere undersøkelser har vist at det foregår selektiv publisering av positive studier i forhold til negative (6, 7). Våre funn

antyder det samme, idet 59 % av de positive studiene ble publisert, mot 38 % av de negative. Imidlertid var antall studier i den sistnevnte kategorien få, og funnene er derfor forbundet med stor usikkerhet. Det er bemerkelsesverdig at vi registrerte hele 23 publikasjoner for én studie med klart positivt resultat.

Vår undersøkelse viser med tydelighet at rapporteringsrutinene for legemiddelutprøvingene ikke er tilfredsstillende. Både legemiddelindustrien og forskere som starter kliniske studier bør kjenne regelverket og rapportere i tråd med dette. Det er også ønskelig at Statens legemiddelverk inntar en mer offensiv rolle i arbeidet med å påse at regelverket følges. Ikke bare for myndighetene, men også for allmennheten er det interessant og viktig å ha en samlet oversikt over hva som foregår av legemiddelutprøvinger og hvilke resultater som fremkommer.

Vi takker ansatte ved Statens legemiddelverk, spesielt Monica Kjekken og Elin Bjørnhaug, for nyttige innspill og hjelp under arbeidet med denne artikkelen.

Litteratur

1. Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker. FOR 1999-06-18 nr. 742. <http://www.lovdata.no/ltavd1/t2003/t2003-1-14-11.html#map1> (24.9.2004).
2. Forskrifter om klinisk utprøving av legemidler av 21. aug 1981. Oslo: Justisdepartementet, 1982.
3. Overhalden S. Vurdering av kliniske legemiddelutprøvinger meldt til Statens legemiddelkontroll i 1988. Hovedoppgave. Oslo: Farmasøytisk institutt, 1994.
4. Feiring B, Furu K. Kliniske legemiddelutprøvinger meldt til Statens legemiddelkontroll 1982-86. Tidsskr Nor Lægeforen 1989; 109: 313-6.
5. Helsinkideklarasjonen. <http://www.etikk.no/retningslinjer/helsinkideklarasjonen> (24.9.2004).
6. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G et al. Evidence biased medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. BMJ 2003; 326: 1171-3.
7. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R et al. Publication bias in clinical research. Lancet 1991; 337: 867-72.
8. Statens legemiddelverk. Melding om klinisk utprøving av legemidler. <http://www.legemiddelverket.no/klut/klut.htm> (24.9.2004).
9. Veiledning til forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker. <http://www.legemiddelverket.no/klut/Endelig%20veiledning%202004.doc> (24.9.2004).

krever spesielle avdelinger og fasiliteter som det er liten tilgang på i Norge.

Det foregår i Norge flest studier med legemidler som virker på nervesystemet, fordøyelsesorganer/stoffskiftet og hjertet/kretsløp. Dette er ikke uventet, siden det innen disse områdene er stor pasienttilgang. Det kan også tenkes at legemiddelindustrien har konsentrert innsatsen innen disse feltene fordi utsiktene til fortjeneste er særlig gode.

Færre enn én av fire sendte på eget initiativ sluttrapport til Statens legemiddelverk. Tilsvarende andel for studier meldt i 1988 var to av fem (3). Det vil si at utviklingen har