

Medycyna oparta na dowodach i błędy związane z wybiórczym publikowaniem badań

Donald S. Robinson, MD

W piśmiennictwie medycznym i w mediach pojawiają się głosy coraz większego niepokoju spowodowanego znacznym wpływem przemysłu farmaceutycznego na medycynę kliniczną, edukację medyczną i badania naukowe.^{1,2} Ryzyko tendencyjności wynikające z czynników komercyjnych spowodowało, że wydawcy najważniejszych międzynarodowych czasopism medycznych wymagają większej przejrzystości w opisach badań klinicznych pod względem autorstwa, wsparcia finansowego i potencjalnego konfliktu interesów, traktując to jako warunek wstępny rozważenia publikacji przysyłanych artykułów.^{3,4} Taka postawa wydawców prestiżowych czasopism medycznych na całym świecie pomaga promować przepisy wymagające rejestracji badań klinicznych II i III fazy przed ich rozpoczęciem.⁵

Medycyna oparta na dowodach stała się uznanym standardem.⁶ Podstawową przesłanką do świadomego podejmowania decyzji jest dokładne i pełne ogłaszanie wyników badań klinicznych. Podstawowe znaczenie ma wykorzystywanie zasad medycyny opartej na dowodach w praktyce psychiatrycznej.^{7,8} W trzech opublikowanych ostatnio artykułach⁹⁻¹¹ analizowano problemy związane z wybiórczym przedstawianiem danych klinicznych, honorowego lub fikcyjnego autorstwa doniesień na temat leków wywierających wpływ psychotropowy.

Wybiórcze publikowanie wyników badań skuteczności leków przeciwdepresyjnych

Niezwiązani z przemysłem farmaceutycznym badacze akademicy dokonali wyczerpującego przeglądu⁹ dokumentów FDA dotyczących przedrejestracyjnych badań II i III fazy oceniających skuteczność 12 leków przeciwdepresyjnych. Leki te, wprowadzone na rynek między 1987 a 2004 rokiem, były oceniane pod kątem skuteczności w grupie ponad 12 500 dorosłych badanych. Na podstawie Freedom of Information Act (Ustawy o powszechnym dostępie do informacji),¹² korzystając ze strony internetowej FDA,¹³ Turner i wsp.⁹ przeprowadzili przegląd dokumentacji medycznej i statystycznej FDA dla ocenianych leków przeciwdepresyjnych. W przeglądzie oceniano dane dotyczące ich skuteczności pochodzące ze zgłoszonych do FDA randomizowanych badań kontrolowanych z podwójnie ślełą próbą i placebo. Następnie porównywano dane te z danymi za-

wartymi w opublikowanych doniesieniach z badań skuteczności każdego z tych leków. W analizie uwzględniono tylko dane dla zarejestrowanych dawek leków. Każde badanie dotyczące skuteczności jest klasyfikowane w FDA Summary Basis of Approval (SBA) jako pozytywne (tzn. świadczące o skuteczności) lub negatywne (tzn. niejednoznaczne wyniki lub brak skuteczności).

Turner i wsp.⁹ dokładnie przeszukali piśmiennictwo w celu zidentyfikowania wszystkich opublikowanych kontrolowanych placebo badań klinicznych dla ocenianych 12 leków przeciwdepresyjnych. Strategia poszukiwań składała się z kilku etapów: szukanie artykułów w bazie PubMed, analiza piśmiennictwa cytowanego w odszukanych artykułach, przeszukanie Cochrane Central Registry of Controlled Trails, kontaktowanie się z wydziałami informacji medycznej wszystkich sponsorów farmaceutycznych i, na koniec, pisemny kontakt przez skierowanie pisma do wydziału informacji medycznej sponsora leku z prośbą o pisemną odpowiedź na pytanie, czy wyniki badań oceniających skuteczność leku wymienione w dokumencie SBA zostały opublikowane. Jeżeli na żadnym z tych etapów nie uzyskano dowodów opublikowania wyników badania skuteczności leku, uznawano, że nigdy nie zostały one opublikowane.

Porównanie danych zawartych w bazie FDA z opublikowanymi danymi obejmowało analizy statystyczne wielkości badanych grup zgłaszanych do FDA i opisywanych w publikowanych doniesieniach oraz obliczoną komputerowo wielkość efektu dla każdego leku na podstawie danych zawartych w dokumentacji FDA i opublikowanych do-

niesieniach. Obliczano ważoną wielkość efektu dla każdego leku przeciwdepresyjnego przez zebranie danych opublikowanych w piśmiennictwie. Wartość tę porównywano z obliczoną wielkością efektu wynikającą z przeglądu medycznej i statystycznej dokumentacji FDA zawierającej pełen zestaw danych dla każdego ocenianego leku przeciwdepresyjnego, zarówno tych opublikowanych, jak i nieopublikowanych.

Wyniki dotyczące skuteczności i status publikacji

Turner i wsp.⁹ oceniali status publikacji zarejestrowanych przez FDA badań dotyczących skuteczności leków przeciwdepresyjnych przeprowadzonych od połowy lat 80. W przypadku 23 spośród 74 kontrolowanych placebo badań klinicznych (31%) zarejestrowanych przez FDA, dotyczących oceny skuteczności 12 nowych leków przeciwdepresyjnych, nie znaleziono dowodów ich opublikowania (tabela). Niedostępność opublikowanych danych z 23 badań w piśmiennictwie medycznym oznacza nieudostępnie- nie opinii publicznej danych z badań nad leczeniem pochodzących w sumie od 3500 osób.

Na podstawie przeglądu medycznych i statystycznych danych FDA stwierdzono, że 38 spośród 74 badań dotyczących skuteczności (51%) uznano za pozytywne i wszystkie z wyjątkiem jednego opublikowano. Pozostałe 36 badań (49%) zostało uznanych za negatywne ($n=24$) lub niejednoznaczne pod względem skuteczności ($n=12$) - 11 z nich opublikowano jako dające pozy-

Dr Robinson, consultant, Worldwide Drug Development, Burlington, Vermont

Dr Robinson był konsultantem firm: Bristol-Myers Squibb, Epix, Johnson and Johnson, PGxHealth, Pfizer i Schering

tywne wyniki pod względem skuteczności, nawet jeżeli taka interpretacja pozostawała w sprzeczności z oceną dokonaną przez FDA. Opublikowano wyniki zaledwie 3 z 24 badań, które przyniosły negatywne wyniki dotyczące skuteczności (13%).

Ważnym wnioskiem płynącym z tej analizy jest spostrzeżenie, że negatywne wyniki badań dotyczących skuteczności leków przeciwdepresyjnych (i, przypuszczalnie, większości leków psychotropowych) rzadko są opisywane w piśmiennictwie medycznym. Co więcej, badania, w których uzyskano niejednorodne lub niejednoznaczne rezultaty, często są interpretowane jako badania pozytywne, mimo że w analizie najważniejszych badanych parametrów nie potwierdzono skuteczności leków i nie uwzględniono tego w doniesieniu.

Wielkość efektu dla leków przeciwdepresyjnych – porównanie z opublikowanymi danymi

Turner i wsp.⁹ na podstawie zbiorczej analizy doniesień w piśmiennictwie obliczyli ważne wielkości efektu dla każdego leku przeciwdepresyjnego, a następnie porównali uzyskane wartości z wielkościami efektu obliczonymi na podstawie podsumowujących dokumentów FDA. W każdym przypadku wielkość efektu obliczona na podstawie opublikowanego piśmiennictwa była większa niż wielkość efektu ustalona na podstawie dokumentacji FDA. Ważone wielkości efektu obliczone na podstawie opublikowanego piśmiennictwa były o 11-69% większe niż obliczone na podstawie dokumentacji FDA (średnia 32%, $p < 0,001$). Interesujące, że wielkość efektu ustalona na podstawie bazy danych FDA mieściła się w zakresie 0,2-0,4 dla 12 leków przeciwdepresyjnych – 0,2 jest uważane za niewielki efekt, a 0,5 – za średni. Wielkość efektu ustalona na podstawie zbiorczej analizy opublikowanych doniesień była istotnie większa dla każdego z 12 leków przeciwdepresyjnych i przekraczała 0,5 w przypadku mir tazapiny, paroksetyny i wenlafaksyny.

Wyniki tego badania należy interpretować ostrożnie. Warto pamiętać, że niestwierdzenie w badaniu istotnych statystycznie różnic niekoniecznie świadczy o braku skuteczności. Mimo rzeczywistej skuteczności danego leku w badaniach II i III fazy mogą wystąpić istotne czynniki decydujące o niepowodzeniu procesu opracowywania leków. Badania zakończone niepowodzeniem lub dające negatywne rezultaty mogą wiązać się z nadmierną reakcją na placebo w przypadku badań oceniających skuteczność leków, ze zmienną populacją pacjentów z depresją rekrutowanych przede wszystkim przez ogłoszenia lub ze względny niedostatkim kompetentnych badaczy, którzy mogliby dokładnie dobrac

i ocenić pacjentów pod kątem prawdopodobnej reakcji na dany lek.^{14,15} Wiele czynników wpływa na to, że wyniki danego badania mogą nie zostać opublikowane, w tym niepowodzenie w przyjęciu wstępnej wersji artykułu lub decyzja wydawcy o niezaakceptowaniu badań dających negatywne rezultaty. Wprowadzone ostatnio rejestry badań klinicznych i wymagania stawiane przez czasopisma i FDA dotyczące rejestrowania badań klinicznych mogą wpłynąć na szersze rozpowszechnianie wyników badań dotyczących skuteczności.^{4,5}

Autorstwo honorowe lub fikcyjne

W wyniku sporu sądowego ujawniono wyraźne błędy w interpretacji wyników badań klinicznych i manipulowanie artykułami naukowymi dotyczącymi rofekoksybu (Vioxx).^{1,10,11} Dokumenty sądowe uzyskane początkowo w trakcie postępowania sądowego przeciwko firmie Merck and Company umożliwiły wgląd w politykę firmy i proces podejmowania decyzji związanych z publikacją wyników badań klinicznych dotyczących rofekoksybu.

W badaniu¹⁰ przeprowadzonym ostatnio przez badaczy uczestniczących w postępowaniu sądowym, zainteresowanych polityką firmy dotyczącą honorowego lub fikcyjnego autorstwa i ujawniania powiązań finansowych oceniano kilka tysięcy dokumentów sądowych w celu przeanalizowania tych zagadnień. Autorstwo honorowe definiuje się jako zaznaczenie danej osoby jako autora, chociaż nie spełnia ona przyjętych kryteriów autorstwa, tzn. jest to podanie jako autora artykułu osoby, która nie przyczyniła się w istotnym stopniu do przeprowadzenia badania lub napisania tekstu artykułu.¹⁶ Postępowanie wyjaśniające dotyczące rofekoksybu ujawniło w przybliżeniu 250 dokumentów związanych z publikacją badań klinicznych tego leku, które dopuszczono do wykorzystania jako profesjonalne doniesienia medyczne

podczas przygotowywania artykułów, a następnie na ich autorów wybrano opiniotwórczych badaczy. Dokumenty wewnętrzne wykazały, że pracownicy działu marketingu firmy Merck często wynajmowali firmy piszące artykuły medyczne w celu przygotowania naukowych artykułów przeglądowych, których fikcyjnymi autorami zostawali następnie niezależni eksperci. Wybrani w ten sposób fikcyjni autorzy artykułów często byli ich jedynymi autorami i otrzymywali honoraria. Stwierdzono, że w wielu przypadkach autorzy nie uczestniczyli w opracowywaniu lub przeprowadzaniu badania, a także nie przyczyniali się do napisania tekstu artykułu w stopniu większym niż dokonanie niewielkich poprawek redakcyjnych. Stwierdzono, że spośród 96 istotnych opublikowanych artykułów w 92% (22 z 24) podano informację o wsparciu finansowym firmy Merck, ale zaledwie w 50% (36 z 72) przeglądowych artykułów dotyczących leczenia rofekoksybem ujawniono sponsorowanie lub rekompensatę finansową dla autora od firmy Merck.

Błędna interpretacja danych i wybiórcze doniesienia

Dwóch biostatystyków uczestniczących również w postępowaniu sądowym dotyczącym rofekoksybu i zapoznanych z danymi klinicznymi oceniali wewnętrzną dokumentację z trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których rofekoksyb wykorzystywano w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera. Autorzy przeprowadzili także swoją własną, niezależną analizę statystyczną dotyczącą danych związanych z bezpieczeństwem, pochodzących z tych długoterminowych, wieloosrodkowych badań.¹¹ W kwietniu 2001 roku sponsor leku przeprowadził analizę ITT, która wykazała zwiększone ryzyko zgonu w trakcie leczenia rofekoksybem zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą Alzheimera, jednak analiza ta nie została przedstawiona FDA do 2003 roku.

TABELA

Status publikacji kontrolowanych za pomocą placebo badań nad skutecznością, uwzględnionych przy ocenie nowych leków, dla 12 leków przeciwdepresyjnych w okresie 1987-2004⁹

Status publikacji	Liczba badań (%)	Liczba pacjentów
Opublikowane badania i doniesienia zgodne z oceną skuteczności przeprowadzoną przez FDA	40 (54)	7 272
Opublikowane wyniki badań sprzeczne z oceną skuteczności przeprowadzoną przez FDA (tzn. opublikowane jako badania pozytywne)	11 (15)	1 843
Badania niepublikowane	23 (31)	3 449
W sumie	74 (100)	12 564

FDA – Food and Drug Administration Robinson DS. *Primary Psychiatry*, Vol. 15, No 8, 2008.

Natomiast dane przedstawione FDA w 2001 roku w ramach obowiązkowej corocznej aktualizacji dotyczącej bezpieczeństwa leku opierały się na różnych metodach obliczeniowych, np. analiza w trakcie leczenia (on-treatment). Ten rodzaj analizy statystycznej, w przeciwieństwie do bardziej konserwatywnej analizy ITT, minimalizował zwiększone ryzyko zgonu podczas leczenia rofekoksybem. Producent leku nie poinformował również komisji nadzorczych o wynikach analizy ITT, mimo że miał taki obowiązek. Autorzy trwającego wiele lat badania nie byli świadomi tych uzyskiwanych na bieżąco danych dotyczących bezpieczeństwa, w przeciwieństwie do badaczy z firmy Merck, którzy nie rozpoznali tych zagrożeń. Firma pozwoliła, aby badanie było kontynuowane przez ponad 2 lata, co wiązało się z wolniejszą niż planowano rekrutacją.

W listopadzie 2001 roku opublikowano artykuł przeglądowy finansowany przez firmę Merck i oparty na metaanalizie naczyniowych powikłań zakrzepowych na podstawie²³ badań klinicznych dotyczących tego inhibitora cyklooksigenazy, w tym dwóch opisujących stosowanie rofekoksybu w chorobie Alzheimera. Jego autorzy, z których pięciu było pracownikami firmy Merck, nie wykorzystali jednak możliwości przedstawienia wyników dotyczących śmiertelności uzyskanych z wykorzystaniem analizy ITT.¹¹ Wyniki te nie zostały ujawnione aż do czerwca 2003 roku, kiedy w końcowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa przedstawianym FDA uwzględniono dowody na zwiększenie śmiertelności u pacjentów z chorobą Alzheimera (wskaźnik hazardu 2,71, $p < 0,001$). Niezależna analiza przeprowadzona przez autorów aktualnego doniesienia na temat danych dotyczących bezpieczeństwa leczenia w chorobie Alzheimera dostępnych w 2001 roku potwierdziła, że wiadomo było o zwiększeniu śmiertelności u pacjentów w podeszłym wieku związanym ze stosowaniem rofekoksybu.¹¹

Podsumowanie

W trzech badaniach, które doprowadziły do opublikowania artykułu redakcyjnego w ostatnim *Journal of the American Medical Association*¹ oceniano problemy dotyczące relacjonowania danych z badań klinicznych.⁹⁻¹¹ Stwierdzono, że ponad 30% danych pochodzących z przedrejestracyjnych, kontrolowanych placebo badań oceniających skuteczność leków przeciwdepresyjnych zarejestrowanych w ciągu ostatnich 15 lat nigdy nie zostało opublikowane. Często praktyką było honorowe lub fikcyjne autorstwo

artykułów dotyczących popularnego leku, później wycofanego z rynku ze względów bezpieczeństwa. W przypadku tego samego leku popełniono widoczne błędy w interpretacji danych dotyczących śmiertelności u pacjentów z chorobą Alzheimera. Dokładne i pełne relacjonowanie wyników badań klinicznych ma podstawowe znaczenie w nauczaniu i praktykowaniu medycyny opartej na dowodach. Środki ostrożności podejmowane przez czasopisma medyczne, takie jak wymaganie oryginalnych protokołów badawczych i przeprowadzanie niezależnych analiz statystycznych, mogą być konieczne w celu zapewnienia dokładności i przejrzystości publikowanych doniesień.

Piśmiennictwo

- DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Impugning the integrity of medical science: the adverse effects of industry influence. *JAMA*. 2008; 299:1833-1835.
- Carlat D. Dr drug rep. *New York Times Magazine*. November 25, 2007.
- Angell M. *Time for a drug test registry*. *Washington Post*. com. August 13, 2004: 25.
- International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Available at: <http://icmje.org>. Accessed July 9, 2008.
- Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. HR3580, enacted by the House and Senate, Pub L No 110-85. Available at: http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110_cong_bills&docid=fh3580enr.txt.pdf. Accessed October 11, 2007.
- Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, et al. *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM*. New York, NY: Churchill-Livingston; 2000.
- Gray GE, Pinson LA. Evidence-based medicine and psychiatric practice. *Psychiatr Q*. 2003;74(4):387-399.
- Gupta M. Does evidence-based medicine apply to psychiatry? *Theor Med Bioeth*. 2007; 28(2):103-120.
- Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008;358(3):252-260.
- Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA*. 2008;299(15):1800-1812.
- Psaty BM, Kronmal RA. Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment: a case study based on documents from rofecoxib litigation. *JAMA*. 2008; 299(15):1813-1817.
- Committee on Governmental Reform, U. S. House of Representatives, 109th Congress, 1st session. A citizen's guide on using the Freedom of Information Act and the Privacy Act of 1974 to request government records. Report no. 109-226. Washington, DC: Government Printing Office; 2005.
- Center for Drug Research. Food and Drug Administration. Rockville, Maryland. Available at: www.fda.gov/cder/foi/nda. Accessed July 9, 2008.
- Robinson DS, Rickels K. Concerns about clinical drug trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(6):593-596.
- Kobak KA, Kane JM, Thase ME, Nierenberg AA. The problem of measurement error in clinical trials: time to test new paradigms? *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27 (1):1-5.
- Rennie D, Yank V, Emmanuel L. When authorship fails: a proposal to make contributors accountable. *JAMA*. 1997;278(7):579-585.