



Resultaten klinische proeven

Geheimhouding is geen optie

Zowel de farmaceutische industrie als universiteiten en andere instellingen verrichten talloze onderzoeken om geneesmiddelen te testen. Ondanks Europese regels loopt het met de communicatie van de resultaten heel vaak spaak.

Karel Jooken en Martine Van Hecke



Enkel de universiteiten in het Verenigd Koninkrijk doen het vrij goed wat transparantie betreft.

Eind april berichtten wij op www.testaankoop.be/gezond dat drie Belgische universiteiten de resultaten van hun klinische studies slechts zelden publiceerden en op die manier dus de Europese transparantieregels aan hun laars lappen. Hetzelfde geldt voor andere Europese universiteiten, want onze analyse gebeurde in samenwerking met TranspáriMED (VK), BUKO Pharmakampagne (Duitsland) en Health Action International (Nederland). Ze betrof 30 Europese universiteiten in 10 landen. Deze instellingen bleken slechts voor 17 % van de studies hun verplichting tot publicatie correct na te leven. Is openheid dan zo belangrijk? Zeker wel, althans voor wie ermee begaan is dat de échte waarde van een geneesmiddel (werkt het en is het veilig?) aan het licht komt en dat de ziekteverzekering verantwoorde beslissingen kan nemen voor de terugbetaling.

Wat Europa vraagt

De EU heeft voor de registratie van een klinische studie en voor de bekendmaking van de samenvattende resultaten de site www.clinicaltrialsregister.eu opgericht. Alle geneesmiddelenstudies die in de EU worden opgestart, moeten in een centrale databank worden geregistreerd nog vóór de eerste patiënt wordt gerecrueteerd. Deze registratie moet een aantal elementen vermelden, zoals de parameters die het onderzoek wil evalueren om te bepalen welke waarde het onderzochte middel heeft. Het

grote voordeel van registratie is dat alle studies die gebeur(d)en (sinds 2004), gekend zijn. De kans dat proeven die ooit plaatsvonden, maar door hun negatieve resultaten worden “vergeten”, verkleint. Sinds 2014 verplicht de EU voorts dat op dezelfde website een samenvatting van de studieresultaten wordt gepubliceerd, binnen de 12 maanden na het beëindigen van het onderzoek (binnen de 6 maanden voor studies met geneesmiddelen voor kinderen). Dit maakt dat de



Pfizer en de selectieve registratie

In 1997 mocht Pfizer het antidepressivum reboxetine (merknaam Edronax) op de markt brengen. Het grote voordeel, zo meldde de fabrikant, was dat dit geneesmiddel minder ongewenste effecten zou hebben dan andere antidepressiva. En dat zogenaamde voordeel gold als verantwoording om de vraagprijs een pak hoger te zetten dan die van andere antidepressiva. Na enkele jaren rezen bij verschillende instanties evenwel ernstige twijfels over de werkelijke waarde van reboxetine. Uiteindelijk bleek dat Pfizer een heel aantal studies over het middel niet had geregistreerd en er evenmin een samenvatting van had gepubliceerd. Enkel de studies met positieve resultaten waren bekendgemaakt. Na analyse van alle resultaten werd duidelijk dat het beeld veel minder eenduidig positief was. Registratie en publicatie van alle studies had dit voorval kunnen vermijden.

kernresultaten van de studies op een relatief snelle manier publiek beschikbaar zijn. De publicatie van deze samenvatting gebeurt volgens een soort van standaardformaat met een gedefinieerde set van elementen.

Strengere eisen op komst

De publicatie van een samenvatting van onderzoeksresultaten is één ding. De ambitie van een recente Europese verordening reikt echter nog een stuk verder. Normaliter zal die in 2020 ten volle in werking treden en zal ook de publicatie van de volledige onderzoeksresultaten moeten worden bewaarheid, weliswaar enkel voor rapporten die vanaf dan zullen worden ingediend.

Het hoeft geen betoog dat tegen deze beslissing zwaar protest van de farmaceutische industrie is gerezen. Tot dusver moeten farmaceutische bedrijven hun volledige onderzoeksrapporten enkel bezorgen aan de geneesmiddelenagentschappen wanneer ze een aanvraag indienen om een nieuw geneesmiddel op de markt te brengen. Daar blijven ze achter gesloten deuren.

Het transparant maken van deze rapporten helpt experts de betrouwbaarheid van de resultaten in te schatten en vermindert het risico van verkeerde rapportering van resultaten. Maar de farmaceutische industrie vond dat deze rapporten commercieel vertrouwelijke informatie bevatten. Een redenering die de Europese ombudsvrouw, en vervolgens ook het Europees Parlement gelukkig niet hebben gevolgd. Het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) is ondertussen al op eigen initiatief begonnen met de publicatie van volledige studierapporten op haar website, al is dat nog voor verbetering vatbaar. Wat ons betreft zeker een belangrijke stap voorwaarts inzake transparantie.

De bias van tijdschriftartikels

Toen wij in april de universiteiten op hun tekortkomingen wezen inzake publicatie van testresultaten, was het



Roche en de halve waarheid over Tamiflu

Roche, de fabrikant van Tamiflu, heeft steeds beweerd dat het middel de symptomen van griep doet verminderen en complicaties zoals een longontsteking kan doen voorkomen. Volgens publicaties in wetenschappelijke tijdschriften was het inderdaad een veilig en werkzaam

medicijn om griepachtige symptomen te verminderen en verwickelingen te vermijden. Overheden wereldwijd kochten dan ook grote volumes Tamiflu aan om de gevolgen van griepepidemieën (eerst de vogelgriep, daarna de Mexicaanse griep) te beperken. Na een analyse van de Cochrane Collaboration bleek later echter dat de positieve conclusie voor een groot deel was gebaseerd op studies die niet publiek beschikbaar waren. De Cochrane-onderzoekers trachtten daarom de onderliggende uitgebreide studierapporten te verkrijgen. Pas na verschillende jaren slaagden ze daarin. Hun analyses wijzen uit dat het nut van Tamiflu bijzonder beperkt

is. De behandeling kan de duur van de belangrijkste influenzasymptomen met hooguit 1 dag verkorten, evenwel ten koste van een aantal ongewenste effecten (vooral nausea en braken) en alleen wanneer patiënten binnen de 48 uur na het optreden van de symptomen worden behandeld. Er is geen bewijs dat Tamiflu een invloed heeft op de complicaties en het sterftecijfer door griep en op de verdere verspreiding van het virus. Hadden deze volledige studierapporten eerder het daglicht gezien, dan had de 18 miljard dollar die wereldwijd tussen 1999 en 2014 werd uitgegeven aan Tamiflu, wellicht beter kunnen worden besteed.

antwoord van sommige dat vele studies toch al hun weg hadden gevonden naar publicaties in wetenschappelijke bladen. Die tijdschriften zijn inderdaad een pijler in de bekendmaking van studieresultaten, maar kunnen op zich onmogelijk garant staan voor volledige transparantie. De resultaten van heel wat klinische proeven worden immers helemaal nooit gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. Overigens kan de auteur voor de uitwerking van zijn artikel ietwat creatief omspringen met de rapportering van de onderzoeksresultaten, soms in functie van bepaalde belangen. Onder meer om die redenen kunnen tijdschriftpublicaties nooit de verplichte registratie en gestandaardiseerde publicatie in het Europese register vervangen. Ze zijn een belangrijk onderdeel in het verhaal, vooral om artsen op de hoogte te brengen, maar ontoereikend met het oog op volledige transparantie.

Niet wachten op 2020

Volgens ons kan de situatie vanaf nu en op korte termijn verbeteren. De rapporteringspercentages van universiteiten in het Verenigd Koninkrijk

Openheid over studieresultaten kan leiden tot een betere besteding van publieke middelen

(gemiddeld 69 %) zijn bijvoorbeeld een pak beter dan die van andere Europese landen (rond de 7 % volgens onze cijfers), mede dankzij de druk van ngo's en het parlement. Wanneer transparantie door de verschillende actoren als een prioriteit wordt beschouwd, ligt vooruitgang voor het grijpen. Overigens leven de farmaceutische bedrijven de laatste jaren de Europese transparantieregels voor de publicatie van de samenvatting van de klinische studies al een pak beter na dan vroeger.

Wij hebben verschillende instanties geconfronteerd met onze bevindingen. Het Belgisch geneesmiddelenagentschap (FAGG) stelde na onze actie in april dat sancties pas mogelijk zullen zijn nadat de verordening in werking is getreden. Volgens ons zijn nu al stappen voorwaarts mogelijk. Zo staan veel Belgische studies in het register vermeld als lopend, terwijl ze al afgerond zijn. Het FAGG moet de status van die onderzoeken actualiseren. Ook de nauwkeurige monitoring van de transparantieregels is een taak die het agentschap nu al ter harte kan nemen. Het moet de instanties die de studies opzetten op hun verantwoordelijkheden wijzen. ♥