

## **vfa-Positionspapier „publication bias“**

Die Frage ob Pharmafirmen die Veröffentlichung der Ergebnisse von klinischen Studien zu ihren Gunsten beeinflussen, ist ein seit Jahren in der öffentlichen Diskussion adressiertes Thema, zu dem gerade auch in der letzten Zeit einige Veröffentlichungen erschienen sind.

Von Planung und Beginn einer klinischen Studie über ihre Auswertung, die Publikation der Ergebnisse, die Lektüre der Publikation bis zur Anwendung ihrer Ergebnisse sind neben wissenschaftlichen Gesichtspunkten auch Aspekte von Bedeutung, die eher psychologischer und publizistischer Natur sind. Dies hat im Endeffekt zur Folge, dass nicht alle Resultate aus klinischen Studien veröffentlicht werden. Das, was die Endverbraucher wissenschaftlicher Information, also Wissenschaftler, Ärzte, medizinische Forscher (aus dem universitären und kommerziellen Umfeld) und Patienten im Rahmen einer Literaturrecherche finden, ist häufig kein getreues, umfassendes Abbild dessen, was tatsächlich in Kliniken und Labors (aus dem universitären und kommerziellen Umfeld) zu dem Thema erforscht worden ist. Unter „*publication bias*“ versteht man daher eine unausgewogene, unvollständige Berichterstattung/ Veröffentlichung von Ergebnissen in der Wissenschaft.

Seite 1/5

In den letzten Jahren wurde die Ursache für den „*publication bias*“ in öffentlichen Statements, Presseberichten und Meinungsäußerungen häufig – wenn nicht ausschließlich – der pharmazeutischen Industrie zugeschrieben. Aus Sicht des vfa sind diese Vorwürfe gegenüber der pharmazeutischen Industrie einseitig und ebenfalls einer unausgewogenen, unvollständigen Berichterstattung geschuldet. In diesem Zusammenhang gibt es im gesamten wissenschaftlichen Umfeld (Universitäten, Forschungseinrichtungen, kommerzielle Forschung) aber auch bei den wissenschaftlichen Verlagen (Fachzeitschriften, Journale) Bias-Faktoren und einen erkennbaren Verbesserungsbedarf. „*Publication bias*“ hat also viele unterschiedliche Gründe, Ursachen und Verursacher.

Die pharmazeutische Industrie hat sich jedoch seit 2006 in Form von Selbstverpflichtungen um die notwendige Transparenz ihrer Forschung gekümmert und einen bedeutenden Beitrag zu Überwindung des „*publication bias*“ in den letzten Jahren geleistet.

### **Ausgangslage**

#### **„*publication bias*“ als bekanntes Faktum**

Aus der Literatur, die zum Thema „*publication bias*“ vorliegt und auch aus den Diskussionen innerhalb der Mitgliedsfirmen des vfa

ergibt sich als Quintessenz, dass die in den herkömmlichen Publikationsorganen (hier kurz Zeitschriften oder Journals genannt) veröffentlichten Studien kein umfassendes Bild des Standes der Forschung geben und auch keinen repräsentativen Querschnitt darstellen können. Im Zusammenhang mit der Publikation von Studien-/Forschungsergebnissen wird der „*publication bias*“ u. a. auf die Beobachtung zurückgeführt, dass Ergebnisse mit  $p\text{-value} < 0.05$  (signifikante Ergebnisse) eher publiziert werden als mit  $p\text{-value} > 0.05$  (nicht-signifikante Ergebnisse). Die Ursachen für den Bias sind jedoch multifaktoriell und nicht eindeutig einer beteiligten Partei zuzuordnen.

Die Motivation hinter jeglicher wissenschaftlicher Veröffentlichung ist neben Gewinnung von Aufmerksamkeit und Anerkennung bei den Autoren (z. B. seitens der Principle Investigators, universitärer/kommerzieller Forscher) auch Gewinnung von Aufmerksamkeit für einen Wirkstoff bei den Sponsoren der Studien (pharmazeutische Industrie) sowie auch Verbesserung der Reputation und Erhöhung der Auflage bei den Zeitschriftenverlegern, um nur einige der beteiligten Gruppen zu nennen. Diese Faktoren führen zwangsläufig zu stärker selektierten und pointierteren Darstellungen mit besseren (signifikanten) Arzneimittel-Effekten in den Veröffentlichungen. Dies könnte man auch als eine Art Darwin-Effekt deuten („*surviving of the fittest publication*“), was aber nicht unbedingt bedeutet, dass diese Publikationen aus wissenschaftlicher Sicht besonders hervorzuheben wären.

Daraus ergibt sich aber die Tatsache, dass negative oder uneindeutige Studienergebnisse später unvollständig oder gar nicht publiziert werden. Dabei tragen alle Beteiligte eine entsprechende Verantwortung – die Autoren/Wissenschaftler (negativen Studienergebnissen wird – unberechtigter Weise – ein geringerer wissenschaftlicher Wert zugemessen), die Sponsoren der Studien (negative Ergebnisse liefern nicht den gewünschten Aufmerksamkeitseffekt) und die Verleger (negative Studienergebnisse haben es per se schwerer, von Zeitschriften oder Journals akzeptiert zu werden, da ihnen eine ein geringerer wissenschaftlicher Aufmerksamkeitswert zugemessen wird - „*p-value sells*“).

Der vfa möchte in diesem Zusammenhang ausdrücklich auf die Erfahrungen seiner Mitgliedsunternehmen verweisen. Diese zeigen, dass auch in der jüngsten Vergangenheit von Zeitschriften oder Journals Publikationen explizit mit dem Verweis auf das negative Ergebnis der Studie abgelehnt wurden und so nicht in die veröffentlichte Fachliteratur eingegangen sind. Es gibt also klare Belege für eine selektive Akzeptanz von wissenschaftlichen Publikationen auch durch die Fachzeitschriften – Ionnidis, JAMA 1998, 279: 281-286; Stern, BMJ 1997, 315: 640-645. Diese Aspekte sind mittlerweile aber auch von den Mitgliedsunternehmen des vfa dokumen-

tiert und belegen, dass der „*publication bias*“ – entgegen den Vorwürfen in der Öffentlichkeit - nicht alleinig der pharmazeutischen Industrie geschuldet ist. Dies soll nicht heißen, dass negative Studienergebnisse in keinem Fall publiziert werden können. Es ist damit aber belegt, dass dieses Thema nicht allein im Verantwortungsbereich der pharmazeutischen Industrie liegt.

Dieses Umfeld hat aber seit Jahrzehnten zu der in der Literatur erst in den letzten, wenigen Jahren erfassten Problematik des „*publication bias*“ beigetragen. So haben in der Rückschau klinische Studien mit positivem Ergebnis eine höhere Wahrscheinlichkeit, generell publiziert und frühzeitig publiziert zu werden (positive Ergebnisse im Median nach 4,8 Jahren, Null-Ergebnisse nach 8 Jahren - Egger, Smith, Altman 2001: Systematic Reviews. BMJ Publications, S. 45ff). Auch die Aussage, dass die Ergebnisse von mehr als 1/3 der 1 Mio. Studien, die seit 1948 durchgeführt wurden, nie veröffentlicht wurden - insbesondere Studien mit negativem Ergebnis (Pich et al., 2003; J. Lexchin et al., BMJ, 2003; s. auch Antes in DMW-Editorial 2007, S. 2311 und Menzel et al.; dito, S. 2313 bis 2317) – ist diesem Gesamtumfeld geschuldet.

Diese Ergebnisse sind aber auf die zwangsläufig auf alle Beteiligten einwirkenden Bias-Faktoren zurückzuführen. Diesen „*Bias-Faktoren*“ kann nach Ansicht des vfa im Regelfall nur mit vollständiger Transparenz, lückenloser Dokumentation und Zugänglichkeit aller Studieninformationen entgegengewirkt werden. Im Zeitalter des Internets lässt sich dies durch die Einrichtung von Studienregistern sowohl zur Sammlung und Darstellung der laufenden bzw. durchgeführten klinischen Studien incl. einer neutralen, streng formatierten Darstellung der Studienergebnisse erreichen. Der vfa und seine Mitgliedsunternehmen haben sich in der Vergangenheit sehr um eine Verbesserung der Transparenz bemüht und werden diesen Weg weiter beschreiten.

### **Studienregister/-datenbanken als Voraussetzung für „Bias“-Vermeidung**

Im Internet sind inzwischen eine ganze Reihe von Studienregistern verfügbar, und zwar sowohl von Behörden wie der US-Arzneimittelbehörde FDA, der EMA (EU-Zulassungsinstitution) oder der Weltgesundheitsorganisation WHO, von Verbänden wie dem vfa und dem internationalen Pharmaverband IFPMA und von einzelnen Firmen.

#### **1. Klinische Studien / Studienergebnisse**

Das bekannteste und meist verwendete Register für klinische Studien ist [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), das von den US National Institutes of Health NIH betrieben wird und im Wesentlichen eine Übersicht über laufende Studien anbietet. Da dieses Register aber einige Jahre zurückreicht, findet man dort auch viele abgeschlossene Studien. Die Verpflichtung zur Transparenz bei der Registrierung wird

über eine Selbstverpflichtung des internationalen Pharmaverbands IFPMA vom Januar 2006 an geregelt. Mit Umsetzung des FDA Amendment Act im September 2007 wurde in den USA die Registrierung von klinischen Studien in [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) verpflichtend eingeführt. Die WHO bietet ebenfalls ein internationales Clinical Trial Register an, das im Wesentlichen auf [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) aufbaut.

Seite 4/5

In der EU gibt es seit Anfang Juli 2008 eine neue Leitlinie, in der festgelegt ist, welche Datenfelder der EudraCT-Datenbank zu klinischen Studien in die Arzneimitteldatenbank EudraPharm aufgenommen werden sollen. EudraCT ist derzeit nur für die Behörden in den europäischen Mitgliedstaaten zugänglich. Daher sollen folgende, für Ärzte und Patienten interessante Daten zu klinischen Studien mit noch nicht und mit bereits zugelassenen Medikamenten in die öffentliche zugängliche EudraPharm-Datenbank übernommen werden:

- die Bezeichnung der klinischen Prüfung und Angabe des Sponsors
- die Bezeichnung des Arzneimittels
- die Angabe der im Rahmen der klinischen Prüfung untersuchten Indikation
- allgemeine Informationen zur Beschreibung der klinischen Prüfung und der einbezogenen Patientengruppe

Derzeit laufen die Vorbereitungen bei der EMA für die praktische Umsetzung dieser Vorgaben, die voraussichtlich 2010 erfolgt.

Hinsichtlich der Studienresultate wird das Register [www.clinicalstudyresults.org](http://www.clinicalstudyresults.org) von mehreren Firmen benutzt, dass die Hauptergebnisse in einem dem „Consort Statement“ entsprechenden Format zeigt. Detaillierte Berichte können wegen des Erstpublikationsrechtes erst nach Veröffentlichung in einem Journal eingestellt werden. Große Firmen wie GlaxoSmithKline, Roche, Novartis, Boehringer Ingelheim, Lilly, Bristol-Myers Squibb und Merck KGaA haben eigene Register mit den Studienresultaten auf ihrer Website eingerichtet, die frei zugänglich sind. In den USA müssen Studienresultate nach den Vorgaben des FDA Amendment Act aus dem September 2007 innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Studie öffentlich zugänglich werden. Dies erfolgt in der neu eingerichteten Ergebnis-Sektion von [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Verstöße gegen diese gesetzliche Vorgabe werden geahndet (Geldbußen bis 10.000 US-Dollar pro Verstoß).

Neben den Registern für die systematische Erfassung von Studien und Studienergebnissen, deren Verwendung zumindest für die Mitgliedsfirmen des vfa verpflichtend ist, gibt es weiterhin auch Archive für Zulassungsdokumente bei der FDA und auch bei der EMA (Öffentliche Bewertungsberichte, EPARs), sodass jedermann sich

auch zusammenfassende und bewertende Zulassungsunterlagen durch die Behörde zu jedem in den USA oder auch in der EU zugelassenen Produkt im Internet anzeigen lassen kann. Diese öffentlich zugänglichen Dokumente geben auch einen umfassenden Überblick über die bei der Zulassung eingereichten klinischen Studien.

Seite 5/5

Insgesamt hat sich die Transparenz hinsichtlich laufender Studien, aber auch hinsichtlich der Studienresultate während der letzten Jahre speziell durch die Selbstverpflichtung der pharmazeutischen Industrie (2005 – siehe auch <http://www.ifpma.org/clinicaltrials>), aber auch durch Nutzung der Web-Technologie erheblich verbessert und wird mit der Öffnung der EMA-Studiendatenbank EudraCT weiter erhöht.

## 2. Nicht-interventionelle Studien

Seit Mitte 2007 betreibt der vfa ein öffentlich zugängliches Register zu den Aktivitäten seiner Mitgliedsfirmen im Bereich der nicht-interventionellen Studien. Unter dem Link: <http://www.vfa.de/nis> kann man eine fortlaufend aktualisierte Übersicht über die von den vfa-Mitgliedern durchgeführten nicht-interventionellen Studien aufrufen. Einige Firmen veröffentlichen stattdessen in [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Die Mitgliedsfirmen des vfa sind über eine entsprechende Selbstverpflichtung explizit in diesem Bereich an Transparenzvorgaben gebunden. Verstöße gegen diese Vorgaben werden seit August 2008 sanktioniert, da seit diesem Zeitpunkt die Selbstverpflichtung in dem Kodex der vfa-Mitglieder verankert ist.

### vfa-Position

Der vfa nimmt die Vorwürfe des „*publication bias*“ ernst, weist aber auch darauf hin, dass sämtliche Studienergebnisse – gleich ob positiv oder negativ – sowohl den Ethik-Kommissionen als auch den Behörden vorliegen, die bei der Bewertung bzw. Genehmigung der entsprechenden Studienanträge eingebunden waren. Hierdurch ist die Sicherheit der Patienten gewährleistet.

Da sich der vfa dem Grundsatz der Transparenz verpflichtet fühlt, wurden in den letzten Jahren Selbstverpflichtungen getroffen, die sicherstellen, dass Studien registriert und deren Ergebnisse öffentlich zugänglich gemacht werden. Hinzu kommen vermehrt gesetzliche Verpflichtungen zur Veröffentlichung von Studienergebnissen, z. B. in den USA (FDAAA) und der EU, wo bestimmte Datenfelder der Studiendatenbank EudraCT voraussichtlich im Laufe des Jahres 2010 in der EudraPharm-Datenbank öffentlich zugänglich gemacht werden sollen. Damit ist der „*publication bias*“ als historisches Thema anzusehen.

Stand: 04.2010