

vfa-Positionspapier Publication Bias

Zusammenfassung

Unter *publication bias* versteht man eine unausgewogene oder unvollständige Berichterstattung/ Veröffentlichung von Ergebnissen in der Wissenschaft. Die Frage, ob Pharmafirmen die Veröffentlichung der Ergebnisse von klinischen Studien zu ihren Gunsten beeinflussen, ist ein seit Jahren in der öffentlichen Diskussion immer wieder adressiertes Thema.

In den letzten Jahren wurde die Ursache für den *publication bias* in öffentlichen Statements, Presseberichten und Meinungsäußerungen häufig – wenn auch 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. So wird in aller Regel unterschlagen, dass den Zulassungsbehörden sämtliche Daten der jeweiligen Studien – gleich ob diese positiv oder negativ ausgefallen waren – vorgelegt werden müssen und daher in die Zulassungsentscheidung mit einbezogen werden. Bei der Veröffentlichung gibt es im gesamten wissenschaftlichen Umfeld (Universitäten, Forschungseinrichtungen, kommerzielle Forschung), aber auch bei den wissenschaftlichen Verlagen (Fachzeitschriften, Journale) *bias*-Faktoren. *Publication bias* hat also viele unterschiedliche Gründe, Ursachen und Verursacher.

Die pharmazeutische Industrie hat jedoch seit 2006 in Form von Selbstverpflichtungen einen bedeutenden Beitrag zur Verbesserung der Transparenz und damit auch zur Überwindung des *publication bias* in den letzten Jahren geleistet. Hinzu kamen und kommen gesetzliche Verpflichtungen und weitere Regelungen zur Verbesserung der Transparenz bei klinischen Studiendaten.

Seite 1/8

Inhaltsverzeichnis

Seite 2/8

Zusammenfassung	1
Inhaltsverzeichnis.....	2
A) Ausgangslage – <i>Publication bias</i> als bekanntes Faktum.....	3
B) Studienregister/-datenbanken als Voraussetzung für bias- Vermeidung	5
1. Klinische Studien / Studienergebnisse	5
2. Nicht-interventionelle Studien.....	7
C) vfa-Position	7

A) Ausgangslage – *Publication bias* als bekanntes Faktum

Seite 3/8

Aus der Literatur zum Thema *publication bias* 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 Studien mit positivem Ausgang (Ergebnisse mit $p\text{-value} < 0.05$, d.h. signifikante Ergebnisse) eher publiziert werden als solche mit $p\text{-value} > 0.05$, d.h. nicht-signifikante Ergebnisse. Die Ursachen für den *bias* sind jedoch multifaktoriell und nicht eindeutig einer beteiligten Partei zuzuordnen.

Publication bias:

Unter dem *Publication bias* versteht man die verzerrte Veröffentlichung wissenschaftlicher Ergebnisse. Die häufigste Verzerrung besteht dabei zugunsten von Studien mit positiven bzw. „erwünschten“ Resultaten, da diese etwa zu höheren Zitationszahlen führen. Das Phänomen des *Publication bias* ist nicht auf klinische (Arzneimittel-)Studien beschränkt, sondern betrifft die Biowissenschaften insgesamt. Inzwischen gibt es mehrere Initiativen, die auf eine verstärkte Anerkennung der Veröffentlichung von negativen bzw. Null-Ergebnissen hinwirken.

Die Motivation hinter jeglicher wissenschaftlicher Veröffentlichung ist neben Gewinnung von Aufmerksamkeit und Anerkennung bei den Autoren (z. B. seitens der Principle Investigators, universitär/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 („survival 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 in Zeitschriften publiziert werden. Dabei tragen alle Beteiligten eine entsprechende Verantwortung – die Autoren/Wissenschaftler (negativen Studienergebnissen wird – unberechtigter Weise – ein geringe-

rer 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 ein geringerer wissenschaftlicher Aufmerksamkeitswert zugemessen wird - „p-value sells“).

Der vfa verweist in diesem Zusammenhang ausdrücklich auf die Erfahrungen seiner Mitgliedsunternehmen: Danach wurden auch in der jüngeren Vergangenheit eingereichte Publikationen von Zeitschriften oder Journals explizit mit dem Verweis auf das negative Ergebnis der Studie abgelehnt und sind deshalb nicht in die veröffentlichte Fachliteratur eingegangen. Es gibt eine Reihe von Studien, die den *publication bias* auf Seiten der Journals untersuchten und dabei sowohl Belege für eine selektive Akzeptanz von wissenschaftlichen Publikationen durch die Fachzeitschriften (Calnan et al., J. Clin. Epidemiol. 2006, 59(12): 1312-1318; Ionnidis, JAMA 1998, 279: 281-286; Stern, BMJ 1997, 315: 640-645) fanden, als auch zunehmend Belege dafür, dass diese Form des Bias keine große Rolle mehr spielt (van Lent et al., PLoS One 2014, 9(8):e104846; Chong et al., Can. J. Anaesth. 2016, 63(6):682-90). Dies zeigt, dass der *publication bias* – anders als in der Öffentlichkeit oft dargestellt – nicht allein der pharmazeutischen Industrie geschuldet ist.

Dieses seit langem bestehende Umfeld hat zu der in der Literatur erst in der jüngeren Vergangenheit erfassten Problematik des *publication bias* beigetragen. So haben in der Rückschau klinische Studien mit positivem Ergebnis eine höhere Wahrscheinlichkeit, generell und frühzeitig publiziert zu werden (positive Ergebnisse im Median nach 3 Jahren, Null-Ergebnisse nach 5 Jahren bzw. 4,3 vs. 6,4 Jahre – Song et al., Health Technology Assessment 2010, 14(8), S. 24f.; andere Metaanalysen nennen Zeiträume von 4-5 Jahren für positive/signifikante und 6-8 Jahre für negative/Null-Ergebnisse – Hopewell et al., Cochrane Database Syst. Rev. 2009, (1):MR000006). 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.; ebd., S. 2313 bis 2317) – ist diesem Gesamtumfeld geschuldet. Jedoch gibt es auch zu dieser Form des *publication bias* Untersuchungen, die keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Zeit bis zur Publikation einer Studie in Abhängigkeit von den Ergebnissen feststellten (Song et al., Health Technology Assessment 2010, 14(8), S. 24f.).

Diese Ergebnisse sind auf die zwangsläufig auf alle Beteiligten einwirkenden Bias-Faktoren zurückzuführen. Mit dem Internet lässt sich aber diesem Bias durch die Einrichtung von Studienregistern sowohl zur Sammlung und Darstellung der laufenden bzw. durchgeführten klinischen Studien inkl. einer neutralen, streng forma-

tierten Darstellung der Studienergebnisse entgegenwirken. Der vfa und seine Mitgliedsunternehmen haben in den letzten 15 Jahren die Transparenz von Studiendaten wesentlich verbessert; hinzu kamen neue gesetzliche und weitere Regelungen.

Seite 5/8

B) Studienregister/-datenbanken als Voraussetzung für bias-Vermeidung

Im Internet sind inzwischen eine ganze Reihe von Studienregistern verfügbar, und zwar sowohl von Institutionen wie den US-National Institutes of Health, der EMA (EU-Zulassungsbehörde) oder der Weltgesundheitsorganisation WHO, von Verbänden wie dem vfa und von einzelnen Firmen.

1. Klinische Studien / Studienergebnisse

Das bekannteste und meist verwendete Register für klinische Studien ist <https://www.clinicaltrials.gov>, das von den US National Institutes of Health (NIH) betrieben wird. Dieses enthält die Registrierungsdaten von rund 350.000 Studien und inzwischen auch über 43.000 Studienergebnisse. Die Verpflichtung zur Transparenz bei der Registrierung wird über eine Selbstverpflichtung des internationalen Pharmaverbands IFPMA vom Januar 2006 geregelt, die in den Folgejahren immer weiter ausgebaut wurde. Mit Umsetzung des FDA Amendment Act im September 2007 wurde in den USA die Registrierung von klinischen Studien in www.clinicaltrials.gov verpflichtend eingeführt. Die WHO bietet ebenfalls ein internationales Clinical Trial Register an, das im Wesentlichen auf clinicaltrials.gov und weiteren nationalen Studienregistern aufbaut.

Am 1. Januar 2014 stellten die Pharmaverbände Europas und der USA, EFPIA und PhRMA, die „*Principles for Responsible Clinical Trial Data Sharing*“ vor. Damit wird die Transparenz von Studiendaten seitens der Pharmaunternehmen deutlich erweitert: So werden insbesondere die ausführlichen Studienprotokolle und sogar die Rohdaten den Forschergruppen auf Anfrage herausgegeben, nachdem ein unabhängiges Scientific Review Board diese Anfragen befürwortet hat. Zur Umsetzung dieser Vorgaben haben sich z. B. unter <https://clinicalstudydatarequest.com/> oder <https://vivli.org/> einige internationale Pharmafirmen zusammengeschlossen. Solche Plattformen bieten vertrauenswürdige Plattformen für den verantwortungsbewussten Austausch von qualitativ hochwertigen Daten auf Patientenebene, um innovative, datengesteuerte Forschung zu erleichtern, die zu einer Verbesserung der Patientenversorgung führt. Dabei hat der Schutz der Privatsphäre und Vertraulichkeit von Patientendaten immer höchste Priorität.

Seit Juli 2014 können unter www.clinicaltrialsregister.eu, der Website der EU-Studiendatenbank EudraCT, zusammengefasste Ergebnisse abgeschlossener klinischer Studien eingesehen werden, die seit 2004 gestartet wurden. Zuvor waren auf der Seite bereits Registereinträge zu finden; diese informieren zu Studien, die (auch) in der EU stattfanden oder -finden, insbesondere über das Design, den Sponsor (also Auftraggeber der Studie) und die mitwirkenden Einrichtungen, aber nicht über Ergebnisse.

Seit dem 01. Januar 2015 kommt bei neuen Zulassungsverfahren in der EU zudem eine neue EMA Policy zur Publikation klinischer Daten für medizinische Produkte zum Tragen, die explizit zum Ziel hat, für mehr Transparenz bei Studienergebnissen zu sorgen. Dies soll vor allem erreicht werden durch die öffentliche Verfügbarmachung von Daten aus klinischen Prüfungen, sobald über die Zulassung des entsprechenden Arzneimittels entschieden ist. Im Rahmen der EMA Policy werden die sogenannten Clinical Study Reports (CSR) über eine Datenbank bei der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) nutzbar – für registrierte User auch zum Download. Dies soll insbesondere Forschern und akademischen Einrichtungen helfen, Studien und Studienergebnisse einzusehen und so Zweitauswertungen vornehmen zu können.

Neben der Policy der EMA wird die neue EU-Verordnung 536/2014 zu klinischen Prüfungen ebenfalls voraussichtlich ab 2022 sicherstellen, dass die CSR aller in der EU durchgeführten Studien 30 Tage nach Abschluss der EU-Zulassungsverfahrens öffentlich zugänglich werden.

Neben den Registern und den genannten gesetzlichen Regelungen für die systematische Veröffentlichung von Studien und Studienergebnissen, gibt es weiterhin auch Archive für Zulassungsdokumente bei der FDA und auch bei der EMA (seit 1995 ausführliche öffentliche Bewertungsberichte, EPARs), sodass jeder 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.

Weiterhin sind in Deutschland die Dossiers zu nennen, die die Firmen seit 1. Jan. 2011 für alle neu eingeführten Arzneimittel gem. Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) erstellen müssen; diese enthalten im Modul 4 „Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen“ ebenfalls umfangreiche Daten aus den klinischen Studien und sind auf der Website des G-BA zugänglich <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.

2. Nicht-interventionelle Studien

Seite 7/8

Seit Mitte 2007 betreibt der vfa ein öffentlich zugängliches Register zu den Aktivitäten seiner Mitgliedsfirmen im Bereich der nicht-interventionellen Studien/Anwendungsbeobachtungen (NIS/AWB). Das Register wurde zur Umsetzung einer vfa-Selbstverpflichtung aufgebaut, die die Transparenz zu NIS/AWB sicherstellt. 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 ihre nicht-interventionellen Studien stattdessen in <https://www.clinicaltrials.gov>. Die Mitgliedsfirmen des vfa sind über eine entsprechende Selbstverpflichtung explizit in diesem Bereich an Transparenzvorgaben gebunden und müssen alle NIS/AWB zu Beginn registrieren und auch Ergebniszusammenfassungen öffentlich verfügbar machen. Verstöße gegen diese Vorgaben werden seit August 2008 sanktioniert, da seit diesem Zeitpunkt die Selbstverpflichtung in dem Kodex der vfa-Mitglieder verankert ist.

Mittlerweile ist eine analoge Regelung in das deutsche Arzneimittelgesetz in § 67 Abs. 6 AMG aufgenommen worden. Das BfArM hat dazu im März 2015 ein neues Internetportal zur Information über die ihr angezeigten NIS/AWB und die Publikation von Abschlussberichten von AWB freigeschaltet - <http://awbdb.bfarm.de/>. Diese Veröffentlichungspflicht betrifft alle dem BfArM angezeigten NIS/AWB, die nicht bis zum 31.12.2013 beendet wurden bzw. alle Erstanzeigen zu NIS/AWB, die ab dem 13. August 2013 beim BfArM vorgelegt wurden. Da die Transparenzvorgaben der vfa-Selbstverpflichtung nun umfassend über das neue Portal beim BfArM abgedeckt sind, müssen keine Eintragung von neu begonnenen AWB im vfa-Register mehr vorgenommen werden, die beim BfArM angezeigt werden. Allerdings stellt der vfa sicher, dass für alle bereits im vfa-Register aufgeführten AWB auch die Abschlussberichte im vfa-Register hinterlegt werden.

C) 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 – z. B. über Plattformen wie <https://clinicalstudydatarequest.com/> oder <https://vivli.org/>. Hinzu

kommen vermehrt gesetzliche Verpflichtungen zur Veröffentlichung von Studienergebnissen, z. B. in den USA (FDAAA) und der EU, wo Studienergebnisse in der EudraPharm-Datenbank öffentlich zugänglich gemacht werden. Weitere wichtige Schritte, um dem *publication bias* entgegen zu wirken sind die Verfügbarmachung zusammengefasster Ergebnisse abgeschlossener Studien auf www.clinicaltrialsregister.eu bzw. www.clinicaltrials.gov und die neue EMA Policy bzw. die EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen.

Seite 8/8

Durch all diese Maßnahmen der letzten Jahre ist der *publication bias* als historisches Thema anzusehen, wie dies auch in einigen Publikationen inzwischen gezeigt wurde.

Stand: Juni 2020