

Új publikációs stratégiát hirdet a legbefolyásosabb lap

British Medical Journal: elég volt!

(E)hallgatni arany... és etikátlan

A BMJ 2012 januárjában megfogalmazott konszenzusnyilatkozata többek között leszögezi, hogy a kutatási eredmények elhallgatásának vagy meghamisításának minősül minden olyan cselekmény, amikor a kutatók – szándékosan vagy akaratlanul – olyan formában hozzák nyilvánosságra eredményeiket, melyek nem felelnek meg az etikai vagy tudományos normáknak.

E körbe tartozik az adatok megváltoztatása, meghamisítása, elhallgatása vagy más módon történő megengedhetetlen manipulálása; a diagnosztikai képanyag tiltott manipulálása; a plagizálás; a félrevezető értelmezés, csúsztatás; a szerzők feltüntetésével kapcsolatos visszaélések, például olyan személy megjelölése, aki valójában nem vett részt a munkában; az anyagi érdekelttség elhallgatása vagy a kutatóhoz anyagi háttérrel biztosító cég eltitkolása; valamint az etikai szabályok megsértése (például a betegről származó tájékozott beleegyezés hiánya). A kutatással kapcsolatos visszaélések feltárása azért jelentős, mert az effajta kutatások feleslegesen emésztik fel az anyagi forrásokat, rombolják a tudomány hitelét és árthatnak az egyének és a községre.

A megfelelően lefolytatott kutatás az adott kutatók felelőssége, az intézmények ugyanakkor közvetlen felelősséggel tartoznak azért, hogy munkatársaik az etikai és szakmai szabályoknak megfelelően végezzék és hozzák nyilvánosságra kutatásaikat – és ugyanez várható el a kutatásokhoz anyagi háttérrel biztosító cégektől is – mondja ki a nyilatkozat.

A gyógyszergyár együttműködik – de önszántából?

A GlaxoSmithKline az első gyógyszergyár, mely lépéseket tesz annak érdekében, hogy a gyógyszervizsgálatokról az eddigénél több adat kerüljön nyilvánosságra. A dolog szépséghibája, hogy erre nem sokkal azután került sor, hogy a céget rekordösszegű büntetésre kötelezték etikai szabályszegésért. Az ügy előzménye, hogy a gyártónak idén júliusban 3 milliárd dolláros büntetést kellett fizetnie többféle szabályszegés miatt: egyrészt a paroxetinnel kapcsolatos, a termék szempontjából kedvezőtlen adatok eltitkolásáért, másrészt amiatt, mert nem hozták nyilvánosságra a rosiglitazon biztonságossági vizsgálatának adatait.

A GSK mostani döntése értelmében januártól kezdve minden olyan anonim betegszintű adatot térítésmentesen az érdeklődők rendelkezésére bocsátanak egy biztonságos honlapon, mely a gyógyszer-engedélyezési vizsgálatokkal kapcsolatos – függetlenül attól, hogy az adott gyógyszert végül engedélyezték vagy elutasították. Andrew Witty, a GSK vezérigazgatója azzal indokolta a lépést, hogy szeretnék eloszlatni azt a téves képet, mely a közvéleményben él a „mindig titkolózó gyógyszergyárakkal kapcsolatban”. „Az embereknek valóban hinniük kell abban, hogy a teljes képet látják, és semmi nem maradhat rejtve előlük – nyilatkozta a gyógyszergyár vezetője október 11-én Londonban. – Az összes nyers adatot közzé tesszük a vizsgálatainkkal kapcsolatban – ennél többet senki nem kívánhat.”

Ezzel a GSK az első gyógyszergyártó cég, mely ily módon feltárja gyógyszervizsgálati adatait. A döntés alapvető jelentőségű abból a szempontból, hogy a kutatók ezután a GSK-val való együttműködés nélkül is szabadon felhasználhatják az adatokat – akár oly módon, hogy alaposabban megvizsgálják ezeket az eredményeket, akár úgy, hogy további kutatások során más adatokkal együttesen értékelik azokat. Ezáltal megnyílik a lehetőség arra is, hogy a kutatók mélyebben beleássák magukat az ellentmondásos vagy problémás szerekkel kapcsolatos gyógyszerre – például a rosiglitazonra – vonatkozó adatokba is.

Független szakértői testület osztja majd a belépési jelszavakat

Az adatokhoz az érhető majd hozzá, aki egy független szakértői testülettől erre jogosultságot szerez. Az előzetes szelekció jogával felruházott engedélyező csoport azonban nem csak a „GSK barátiból és híveiből” fog állni, és kizárólag tudományos szempontok alapján dönt majd a beérkező kérelmekről – ígéri a GSK vezetője. „Azt azért nem szeretnénk, hogy olyanok is hozzájuthassanak az adatokhoz, akik nem tudják azokat megfelelően értelmezni, így akár kiszámíthatatlan vagy téves következtetéseket is levonhatnak azokból. A szakértői testület olyasfajta kérdéseket tesz majd fel az adatbázishoz való hozzáférésért aspirálóknak, hogy például rendelkeznek-e vizsgálati protokollal, szabályszerű és indokolt tudományos kérdés megválaszolására végzik-e a vizsgálatot, illetve nyilvánosságra hozzák-e majd eredményeiket. Mivel hús-vér betegek adatairól beszélünk, éppen

ők azok, akiknek a legkevésbé mondhatjuk azt, hogy ezek az információk bárki számára szabadon hozzáférhetőek” – húzza meg máris az adatszabadság korlátait a GSK vezérigazgatója.

Amennyiben a tervekből valóság lesz, úgy az adatok automati-

ben a gyártó havonta 70-80 ezer font körüli értékben szállította orlistattartalmú gyógyszerét egy derbyshire-i fogyasztóklinikának.

Dr. Kutzelt ugyanakkor azt állította, hogy csak azért bocsátották el és hurcolták meg, mert azzal merészelte megvádolni korábbi

részesült rosiglitazonkezelésben, ám 2004-ben az Egészségügyi Világszervezet megnyomta a véscsengőt a szer biztonságosságával kapcsolatban, és riasztotta a gyártót is. Júniusban arra utasították a gyógyszergyárat, hogy tegye közzé honlapján a rosiglitazonnal kapcsolatos összes klinikai vizsgálat összefoglalóját.

A GSK által 2005-ben elkészített belső metaanalízis az ischaemiás kardiovaszkuláris események számának nem szignifikáns, 29 százalékos növekedését jelezte, majd a rosiglitazon-maleátot és glimepiridet tartalmazó kombinációs készítmény forgalomba hozatalát követő újabb metaanalízis 31 százalékos kockázatfokozódást jelzett. A New England Journal of Medicine (NEJM) 2007 májusában publikálta azt a vizsgálatot, mely szerint rosiglitazon szedése kapcsán 43 százalékkal emelkedik a myocardialis infarktus előfordulásának esélye – ekkor még egy év sem telt el azóta, hogy a már említett kombinációs készítmény európai forgalomba hozatali engedélyt is kapott.

A RECORD vizsgálat eredményeinek nyilvánosságra kerülése után egy hónappal az FDA tanácsadó testülete megállapította, hogy a rosiglitazon fokozza az ischaemiás szívbetegség előfordulásának esélyét, ám a tagok akkor úgy szavaztak, hogy a szer egyelőre forgalomban maradhat. Októberben az FDA új figyelmeztetést fogalmazott meg a myocardialis infarktus gyakoribb előfordulásával kapcsolatban, ugyanakkor hozzátették, hogy a bizonyítékok „nem egyértelműek” – egy hónappal később a brit hatóságok is hasonlóképpen cselekedtek.

A rosiglitazon gyártója 2008-ban frissítette korábbi metaanalíziseit, melynek kapcsán azt közölte, hogy nem igazolható fokozott kockázat a myocardialis infarktus és az egyéb nagy kardiovaszkuláris események szempontjából. A RECORD vizsgálatnak a Lancet 2009. júniusi számában közzétett tapasztalatai szerint sem mutatható ki különbség az elsődleges végpontok tekintetében.

Így jutottunk el 2010 februárjához, amikor az amerikai szenátus felszólította a gyártót, hogy vonja ki a forgalomból a szert, melyre a GSK egy 30 oldalas dokumentummal válaszolt. Az MHRA júliusi 15-i ülésén a szer kivonása mellett voksolók kerültek szavazattöbbségbe. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA, European Medicines Agency) szeptember 23-án a rosiglitazon hatóanyagú antidiabetikumok forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését javasolta, és azt tanácsolta az e szert szedő betegeknek, hogy konzultáljanak



kusan bekerülnek az adatbázisba azzal a megkötéssel, hogy a 2007-et megelőző adatok „kevésbé hozzáférhető” címkét kapnak. Ennek oka, hogy ez idő előtt az adatokat nem egységes elektronikus formában gyűjtötték, de a GSK ígérete szerint ezek az adatok is elérhetőek lesznek.

Mark Walport, a Wellcome Trust igazgatója jelentősnek és úttörőnek nevezte a GSK kezdeményezését. „Még nem jutottunk el mindenhol a teljes áttörésig, de megnyílt a lehetőség arra, hogy a kutatók megosszák egymással ismereteiket és tanuljanak egymástól.”

Ezzel egy időben korlátozás nélkül elérhetővé vált a GSK tuberkulózissal kapcsolatos „hatóanyagkönyvtára”, melyben megtalálható az összes szer, melynek tuberkulózisellenes aktivitása igazolódott. A gyógyszergyár 2009-ben nyilvánosan hozzáférhető honlapra tette fel a maláriaellenes szerekkel kapcsolatos adatokat is.

Imázsrömbölés után imázsmentés

Évekkel ezelőtt a Roche cég orlistattartalmú testsúlycsökkentő gyógyszerével került hasonló bonyodalomba. Egyik termékmenedzserét, dr. Ryta Kutzelt 2005-ben azzal vádolta meg a gyógyszergyár vezérkara, hogy ártott a cég megítélésének és jó hírének azzal, hogy nyilvánosságra hozta a testsúlycsökkentő hálózat közötti megállapodást, melynek értelmé-

ben a cég vezetője figyelmen kívül hagyja az orlistattal kapcsolatban jó ideje fennálló aggodalmakat, melyek miatt a gyógyszer- és termékszabályozási hivatal (MHRA) már akkor vizsgálódott. A Roche azzal verte akkor vissza a vádakat, hogy korábbi termékmenedzserét tudatos bajkeverőnek bélyegezte, aki lépten-nyomon veszekedésbe bonyolódik az idősebb kollégákkal, és aki képtelen tartani magát a vezetői utasításokhoz.

Pró és kontra érvek – míg végül a gyógyszernek mennie kell

De érdekes a rosiglitazonnal kapcsolatos kronológia áttekintése is. A rosiglitazont az amerikai élelmiszer- és gyógyszer-engedélyezési hivatal (FDA) 1997 májusában engedélyezte monoterápia formájában történő alkalmazásra – nem sokkal azt követően, hogy a troglitazont 1997-ben, mindössze hat hét után levették a brit gyógyszerárak polcairól hepatotoxicitása miatt. A szer 2000-ben kapott európai forgalomba hozatali engedélyt azzal a kikötéssel, hogy alkalmazása kapcsán különös körültekintés szükséges a szívelégtelenség veszélye miatt. A gyártó két posztmarketing-vizsgálatot folytatott le a kardiovaszkuláris struktúrára gyakorolt hatás felmérésére, valamint a kardiovaszkuláris biztonságosság értékelésére (RECORD vizsgálat). Az ezt követő négy évben a betegek egyre szélesebb köre

kezelőorvosokkal az egyéb lehetséges kezelési módokról. Hazánkban a rosiglitazon tartalmú antidiabetikumok forgalomból való kivonásáról szóló közlemény 2011. február 7-én jelent meg az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) honlapján.

Hatástalan szer készletezése közpénzekből?

Vagy nézzük az influenza elleni oseltamivir nem kevésbé tanulmányos „életrajzát”. A szer 1997 októberében kapta meg az FDA engedélyét a felnőttek influenzafertőzésének kezelésére. A WHO 2002 májusában új, átfogó akciót készített a surveillance és kontroll felmérésére, melynek részét képezte az egyes országokban az influenza kezelésére forgalomban lévő gyógyszerek feltérképezése is. 2005 júliusában került nyilvánosságra az oseltamivir adásával összefüggésben előforduló alsó légúti szövődémmel kapcsolatos adatok metaanalízise, mely a szert gyártó Roche cég addig még nem publikált adatait is felölelte.

Az említett metaanalízis tapasztalatait felhasználva a Cochrane munkacsoportja elvégezte a neuraminidáz-inhibitorok első részletes áttekintését a felnőttkori influenza megelőzésével és kezelésével kapcsolatban. Ennek megállapításából idézünk: „Nem kellő hatékonyságuk miatt a neuraminidáz-inhibitorok nem alkalmasak a szezonális influenza rutinkontrollja céljából. Súlyos epidémia vagy pandémia esetén a gyógyszeres csoport képviselői csak más közegészségügyi intézkedésekkel érhetik el a kívánt hatást.”

A WHO 2009 júniusában minősítette az influenzát pandémiásnak, és az 1918-as világjárvány 10 százalékos halálozási arányának ismeretében félelmek merültek fel azzal kapcsolatban, hogy a betegség ismét milliók életét követeli. A világszervezet ajánlásainak nyomán a kormányok világszerte nagy készletek felhalmozásába kezdtek oseltamivirból, ami akkori áron 6,9 milliárd dollárt emésztett fel az adófizetők pénzéből. Tom Jefferson a Cochrane Collaboration képviselőjében 2009 októberében arra kérte a Roche-t, hogy a cég szolgáltasson adatokat egy tudományos igényű átfogó analízishez. A gyógyszergyár erre ígéretet tett azzal a feltétellel, hogy megállapodás születik nemcsak az adatoknak, hanem magának a megállapodásnak is. A diktált feltételeket a Cochrane visszautasította.

Néhány hónappal később a *BMJ* is felszólította az oseltamivir gyártóját, hogy tegye elérhetővé az összes adatot tudományos elemzés céljaira. Mindeközben a szerzői érdekütközést vizsgáló bizottság személyi összefonódást tárt fel a pandémiát kihirdető szakértői testület és a Roche cég között. A Cochrane

A jelenleg használt összes gyógyszer klinikai vizsgálataival kapcsolatos adatok

Az eredeti szerkesztőségi közlemény

A gyógyszeripar sok hasznos dolgot csinál: gyógyszereket állít elő, melyek javítják az emberek egészségi állapotát és életüket mentenek meg. A gyógyszergyárak emellett munkahelyeket teremtenek és serkentik a gazdasági növekedést. A gyógyszeripari cégek azonban sajnálatos módon bűnös dolgokat is művelnek, például évtizedeken keresztül szisztematikusan visszatartották és meghamisították az adatokat.¹ Mindezek eredményeként az orvostudomány számos területén széles körben alkalmazott gyógyszerek egész soráról hisszük azt, hogy biztonságosabbak és hatásosabbak annál, mint amilyenek valójában, melynek nyomán emberek élete kerül veszélybe és közpénzek mennek kárba. Az adatok szándékos meghamisítása nem más, mint tudományos rosszhiszeműség,² melyet nem tesz semmissé, bármennyi jót is tesznek a gyógyszergyárak. Ahogyan *Ben Goldacre* fogalmazott *Bad Pharma* (Rossz gyógyszeripar) című új könyvében: „A gyógyszeripar szereplői a legcsodálatosabb felfedezéseket adták nekünk az utóbbi fél évszázadban szerte a világon, melyeknek emberek köszönhetik életüket. Ez azonban nem jogosítja fel őket arra, hogy adatokat tartsanak titokban, félrevezessék az orvosokat és veszélyeztessék a betegeket.”³

Le a kalappal a GlaxoSmithKline előtt, aki a múlt hónapban jelentette be, hogy betekintést enged klinikai vizsgálatainak anonim betegadataiba.⁴ A tervek szerint egy független szakértői testület mérlegeli majd a beérkező igényeket. A cég vezérigazgatója, *Andrew Witty* azt mondja, hogy a hozzáférési jog megadásánál a tudományos kérdés jogosságán és a protokollon túl a szerzők abbéli nyilatkozatát mérlegelik, miszerint nyilvánosságra kívánják hozni eredményeiket. A 2007 óta összegyűlt klinikai adatok egy jelszóval védett honlapra kerülnek majd fel. A standard digitalizált formában nem elérhető korábbi adatokat „ad hoc” alapon teszik hozzáférhetővé. Az még a jövő titka, hogy a kutatók valóban olyan könnyen átjutnak-e a szakértői testület szűrőjén, mint ahogyan azt *Witty* ígéri. Különösen fontos tudni, hogy hány kérelmet utasítanak el és milyen indokokkal.

És a tapsorkán közepette megszólalnak a kételkedés hangjai is. A kétségkívül bátor és jó szándékú kezdeményezés valójában a jelenlegi helyzet abszurdítására világít rá. Miért nem érhető el minden további nélkül a klinikai vizsgálatok összes adata a megfelelő szabályok meghozá-

tala után? Hogyan engedhető meg, hogy kereskedelmi cégek a saját termékeiket értékeljék, majd sok és nem is pontosan ismert mennyiségű információt tartsanak titokban még a szabályozó testületek előtt is? Miért a cégek belátására van bízva annak eldöntése, hogy kiknek enged betekintést az adataikba és milyen célból? Miért van szükség jogi lépésekre (ahogyan az a GlaxoSmithKline által gyártott paroxetin és rosiglitazon esetében történt^{5,6}), az országos törzskönyvezési hatóságok taktikázására (például a Pfizer által gyártott reboxetin esetében⁷), illetve az egyes kutatók és orvostudományi újságírók kivételes szívósságára (például a Roche oseltamivirje esetében⁸) ahhoz, hogy egyesével sikerüljön összerakosgatni az adott gyógyszerre vonatkozó bizonyítékokat?

Goldacre könyve világossá teszi, hogy a háttérben álló okok sokfélék, és nem léteznek egyszerű megoldások. Azonban nem fér

érdekében, hogy lezáruljon a hároméves küzdelem az oseltamivir (Tamiflu) teljes körű adatainak nyilvánosságra hozataláért. A *Tom Jefferson* által vezetett Cochrane-kutatócsoportot az Egyesült Királyság kormánya 2009-ben azzal bízta meg, hogy frissítse a neuraminidáz-inhibitorokkal kapcsolatos szisztematikus áttekintést. Annak ellenére, hogy nyilvános ígéret hangzott el minden vizsgálatra vonatkozóan a több ezer oldalt kitevő „teljes kutatási jelentések”⁸ (belső céges beszámoló) napvilágra hozatalára, a Roche sziklaszilárdan ellenáll, és hol a betegekkel vagy a gyártással kapcsolatos adatok bizalmas voltára hivatkozik, hol pedig arra, hogy már éppen elegendő adatot hozott nyilvánosságra.⁹

A valóság az, hogy a Cochrane-kutatócsoportnak a *BMJ* részére nyújtott tájékoztatása szerint a Roche soha nem tette közzé az oseltamivirrel kapcsolatos fázis III vizsgálatainak körülbelül

professzorának, *John Bell*nek, aki a Roche igazgatótanácsának tagja. A levél ezen a héten került nyilvánosságra.¹¹ Publikálásra nem engedélyezett válaszában Bell azt írta, hogy az ügyet a Roche felé továbbította és most vár a cég válaszára. Időközben Jefferson és munkatársai – az egy helyben toporgás okozta feszültséget oldandó – átadták a *BMJ* szerkesztőségének a Roche céggel folytatott teljes levelezésüket, mely jelenleg a *bmj.com/tamiflu* internetes címen olvasható – magyarázza *David Payne*.¹² Ugyanakkor megosztották a lappal az egészségügyi Világszervezettel (WHO) és az Egyesült Államok Centers for Disease Control and Prevention hivatalával folytatott levelezésüket is. Ezek az e-mailek azt bizonyítják, hogy a Cochrane-csoport egyetlen kérdésére sem kapott feleletet. A Cochrane-csoport által írt és a hozzájuk érkező e-maileket mind nyilvánosságra hozták majd az említett honlapon.

A *bmj.com* oldalon folyó nyílt levelezés célja az érdekelt személyek és szervezetek naprakész tájékoztatása. Azzal, hogy akadályokat gördítenek a klinikai kutatási eredmények független, részletekbe menő kivizsgálásának útjába, életveszélynek teszik ki a betegeket. Reményeink szerint a történetek hozzájárulnak majd a közhangulat megváltozásához is. Goldacre könyve bepillantást enged abba a botrányba, melyet az érdekeltek – befolyásuknál és erejükénél fogva – túlságosan hosszú ideig el tudtak rejtetni a kíváncsi szemek előtt. Mindkét kezünkkel meg kell ragadni ezt a pillanatot.

(Forrás: *BMJ*. 2012;345:e7304)

Hivatkozások

- McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüler YB, Kölsch H, Kaiser T. Reporting bias in medical research – a narrative review. *Trials*. 2010;11:37.
- A consensus statement on research misconduct in the UK. *BMJ*. 2012;344:e1111.
- Goldacre B. *Bad Pharma*. Fourth Estate, 2012.
- Coombes R. GlaxoSmithKline grants researchers access to clinical trial data. *BMJ*. 2012;345:e6909.
- Lenzer J. Manufacturer admits increase in suicidal behaviour in patients taking paroxetine. *BMJ*. 2006;332:1175.1.
- Cohen D. Rosiglitazone: what went wrong? *BMJ*. 2010;341:c4848.
- Wieseler B, McGauran N, Kaiser T. Finding studies on reboxetine: a tale of hide and seek. *BMJ*. 2010;341:c4942.
- Doshi P. Neuraminidase inhibitors – the story behind the Cochrane review. *BMJ*. 2009;339:b5164.
- Doshi P, Jefferson T, Del Mar C. The imperative to share clinical study reports: recommendations from the Tamiflu experience. *PLoS Med*. 2012;9:e1001201.
- Falconi M. Roche faces probe over safety data. *Wall Street Journal*. 2012 Oct 23. <http://online.wsj.com/article/SB1000142405297020340640578074471363752046.html>.
- Godlee F. Open letter to Roche about oseltamivir trial data. *BMJ*. 2012;345:e7305.
- Payne D. Tamiflu: the battle for secret drug data. *BMJ*. 2012;345:e7303.



kétség ahhoz, hogy az orvosi szaklapok többet tehetnek az eddigeknél. A gyógyszergyárak által pénzelt vizsgálatok kritika nélküli közzélése helyett megvillanthatnák erejüket és befolyásukat azzal, hogy csak akkor adnak helyt a vizsgálati eredményeknek, ha a szerzők nyilatkoznak arról, hogy az anonim betegadatokat elfogadható indokkal előterjesztett kérelmek ellenében hozzáférhetővé teszik. Az orvosi szaklapok szerkesztőinek nemzetközi bizottsága (International Committee of Medical Journal Editors) eddig elzárkózott e lépéstől. A *BMJ* 2013 januárjától a gyógyszerekkel és orvosi berendezésekkel kapcsolatos klinikai vizsgálatok közzétételének feltételeként szabja az erre vonatkozó szerzői nyilatkozatot – függetlenül attól, hogy a kutatást gyógyszeripari cég támogatta-e vagy sem.

A *BMJ* ugyanakkor megszorgozza erőfeszítéseit is annak

► *folytatás az 5. oldalról*

szakemberei által elvégzett ismételt metaanalízis nem igazolta, hogy az oseltamivir csökkenését az influenzás szövődmények előfordulását. A Cochrane Collaboration kérésére az EMA több mint 25 ezer oldalnyi anyagot biztosított az oseltamivirrel kapcsolatos klinikai vizsgálatokról. A helyzet 2012 októberében úgy állt, hogy a Roche még mindig nem tette közzé a kért adatokat, noha korábban ígéretet tett arra, hogy nem gördít akadályokat a tudományos vizsgálódás elé.

Az orvosi szaklapok sem mentesülnek a felelősség alól

Ilyen előzmények után született meg a *BMJ* főszerkesztőjének, *Fiona Godlee*-nek a Roche-hoz írott levele október végén, melyben emlékezteti a cég vezetését arra, hogy ígéretet tettek az oseltamivirrel kapcsolatos kutatási eredmények nyilvánosságra hozatalára. A főszerkesztő kiemeli, hogy bár az elmúlt három évben tíz idevágó vizsgálat is történt, melyek közül mindössze kettőt publikáltak, ezek szerzői is a cég alkalmazottai vagy a gyógyszergyár által fizetett szakértők voltak, így azok eredménye sem tekinthető elfogulatlanak.

Hangsúlyozza azt is, hogy bár a Roche cég nagy nyilvánosság előtt ígéretet tett a Cochrane elemzőcsoportjának, hogy az orvosok számára elérhetővé teszik mind a tíz vizsgálat adatait, eddig csak részsikereket könyvelhetnek el az eddig nyilvánosságra nem hozott adatok iránt élénken érdeklődő szakemberek. Bár néhány újabb adat napvilágra került, az ígéret teljesítése – azaz a teljes vizsgálati jelentések közzététele – mind ez ideig várat magára. A Cochrane elemzői tisztában vannak azzal, hogy legalább 123 vizsgálat történt eddig az oseltamivirrel kapcsolatban, ám a fázis III terápiás vizsgálatok adatai zömükben (60 százalékban) továbbra is a gyógyszergyár kizárólagos birtokában vannak. Ez pedig megalapozza az aggodalmakat azzal kapcsolatban, hogy a gyártó talán a ténylegesnél nagyobbban tüntette fel korábban terméke hatásosságát, ugyanakkor a potenciális mellékhatások egy részét elhallgatta. Ami *Fiona Godlee* szerint annál is inkább aggályos, mert miközben közpénzekből milliárdok folytak be az oseltamivir forgalmazásából a Roche számlájára, a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó információk jelentős része továbbra sem képezheti tudományos igényességű vizsgálódás tárgyát.

Mindeközben a WHO éppen most vette fel az oseltamivirt az Alapvető Gyógyszerek Listájára, ahol olyan szerekkel együtt szerepel, mint például a béta-blokkolók vagy az aszpirin. A *BMJ* főszerkesztője arra figyelmeztet, hogy az adatszolgáltatás megtagadásával a gyógyszergyár könnyen leírhatja magát a

felelősségteljes piaci szereplők listájáról, az adatok közreadásával ugyanakkor sokat tehet azért, hogy helyreállítsa a megtépzott bizalmat a cég iránt.

A Roche és a Cochrane munkacsoport között már három éve tartó huzavona legfrissebb fejleménye, hogy a gyógyszergyár november legvégén felajánlotta az adatokat egyre türelmetlenebbül sürgető kutatóknak, hogy állítsanak fel egy többoldalú „szakértői testületet” annak eldöntésére, hogy az oseltamivirrel kapcsolatban milyen fajta elemzés lenne a legcélszerűbb a szer hatásosságát vizsgálni kívánó külső szakemberek részére. A Cochrane elemzőcsoportja viszont elutasította a cég ajánlatát.

Csak az kerülhet nyomtatásba, aki nem titkol semmit

A *BMJ* azonban nem kíván megállni azon a ponton, hogy a gyógyszergyárakat rábírja arra, hogy ne tartsanak vissza egyetlen vizsgálati adatot sem. Felismerve azt, hogy éppen az orvosi szaklapok azok, akik a legtöbbet tehetnek a klinikai vizsgálati adatokkal kapcsolatos tisztánlátás érdekében, a jövőben szakítanak korábbi passzív hozzáállásukkal. Ennek értelmében a lap új publikációs stratégiát hirdetett meg, melynek értelmében 2013 januárjától a klinikai vizsgálatokból született, közlésre benyújtott publikációk csak akkor kerülhetnek fel egyáltalán az elbírálás futószalagjára, ha a szerzők nyilatkoznak arról, hogy a releváns betegségi adatokat – természetesen anonim formában – minden indokolt igény ellenében elérhetővé teszik.

A sort azokkal a gyógyszerekkel, berendezésekkel és egyéb orvosi beavatkozásokkal tervezik kezdeni, ahol a legtöbb jel mutat arra, hogy – éppen a részleges vagy félrevezető adatközlés és/vagy -értelmezés miatt – a leginkább hamis kép rajzolódott ki eddig a tudományos közvélemény előtt. A tervek szerint a kör később egyre bővül, míg végül az összes klinikai vizsgálatra kiterjesztik – legyenek azok gyógyszergyárak által szponzorált vagy valóban független kutatások. Egy fecske valószínűleg nem csinál nyarat, hiszen a *BMJ* viszonylag kevés gyógyszer-vizsgálatot közöl: az idén eddig megjelent 226 közlemény közül 31 publikáció született véletlen besorolásos kontroll vizsgálatból, és ezek közül csak hat volt a gyógyszervizsgálat, gyógyszergyár által szponzorált kutatás pedig csak egyetlen. A precedens tehát már megvan, ám igazi áttörés csak akkor várható, ha a szabályozó testületek is felveszik a kesztyűt és csatlakoznak a *BMJ* kezdeményezéséhez.

És ha minden az elképzelések szerint alakul, akkor egyszer talán reményünk lehet arra, hogy a most még homályos üvegek egyre átláthatóbbá váljanak. A gyógyszergyárak ablakain is.

DR. SIMONFALVI ILDIKÓ

Többféle szemszögből Magyarországi körkép

A *BMJ* kezdeményezése apropóján megkerestük a gyógyszerügyi hatóság vezető tisztségviselőjét és a hazai piacon jelen lévő gyógyszergyártók és -forgalmazók képviselőit. Kíváncsiak voltunk véleményükre, melyet az alábbi összeállításban olvashatnak.



A hivatal szemszögéből

Közszeginé Szalai Hilda,
főigazgató-helyettes,
GYEMSZI-OGYI

Az engedélyezési eljárás során a kérelmezőnek a kérelmezett indikáció alátámasztására a sikeres klinikai vizsgálatokon túlmenően az adott indikációban negatív eredménnyel zárult klinikai vizsgálatok eredményeit is be kell nyújtaniuk az engedélyező hatósághoz. Ezen-



kívül a kérelmezettől eltérő indikációban végzett klinikai vizsgálatok eredményeinek benyújtása is szükséges lehet (akár pozitív, akár negatív volt), elsősorban a gyógyszerbiztonsági információk teljessége érdekében. Így amennyiben valamely cég a kérelmezett gyógyszerrel a kérelmezett indikációban végzett, negatív eredménnyel zárult vizsgálatot eltitkolja, súlyos szabálytalanságot követ el. Ugyanakkor előfordulhat, hogy nem minden, a gyógyszer más irányú, esetleg sikertelen fejlesztése során kapott klinikai adat kerül be egy-egy termék törzskönyvezési dokumentációjába. Külön irányelv írja elő, hol és milyen módon kell közzétenni a lezárt vizsgálatok eredményeire vonatkozó adatokat (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2012:302:0007:0010:EN:PDF>).

A gyógyszerekre, különösen azok biztonságosságára vonatkozó adatok megismerhetősége szempontjából nagyon fontos a

regisztrációt követő, folyamatos farmakovigilancia-tevékenység is, mivel a gyógyszerfejlesztés során a klinikai vizsgálatokat a teljes populációhoz mérten meglehetősen szűk, egységes kritériumok alapján kiválasztott betegcsoporttal végzik. A mellékhatás-bejelentéseknek a hatósághoz, illetve az erre rendszeresített adatbázisba (EUDRAVIGILANCE) történő eljuttatása, megfelelő feldolgozása és értékelése mind a gyógyszercegek, mind pedig a hatóságok jogszabályi kötelezettsége.

Az esetleges mulasztások feltárását és megelőzését szolgálják a farmakovigilancia-rendszer helyszíni ellenőrzései. A cikkben említett mulasztást is – mely ismereteink szerint nem szándékos adatviszatartásból, hanem a cég belső szabályzatának nem megfelelő voltából fakadt – farmakovigilancia-inspekció során észlelte az ellenőrző hatóság.

A fentiek – azaz a gyógyászatban alkalmazott gyógyszerekről a nyilvánosság rendelkezésére álló adatok esetleges hiányosságai – miatt egyes szervezetek egyre gyakrabban fordulnak a cégekhez és a gyógyszerhatóságokhoz a törzskönyvezési, klinikai vizsgálati és mellékhatásokra vonatkozó adatok kiadásának ügyében. E kéréseket a GYEMSZI-OGYI a közérdekű adatokra, illetve a közérdekből nyilvános adatokra, valamint az üzleti titkok védelmére vonatkozó jogszabályok előírásainak betartásával, a releváns, transzparenciára vonatkozó európai iránymutatások figyelembe vételével elégti ki.

Megértve a közvélemény igényét a gyógyszerek hatásosságát és biztonságosságát alátámasztó klinikai adatok megismerhetőségére, és törekedve a minél teljesebb körű és pontosabb tájékoztatásra, megjegyzem, hogy a gyógyszerek kockázat/haszon értékelése mindig gondos, tudományos mérlegelés eredménye, és az orvosi-klinikai ismereteken túl statisztikai, epidemiológiai szakismereteket igényel. Egyes adatok nem szakemberek általi kiragadása és téves interpretációja, valamint esetlegesen nem kiegyensúlyoz-

zott tállalása – a betegeknek a gyógyszerekbe és az egészségügyi rendszerbe vetett bizalmának megingatása révén – káros következményekkel is járhat.

Az átláthatóság fontosabb az értékesítésnél

Zalai Gábor, Boehringer
Ingelheim

Miközben heves vita zajlik a klinikai vizsgálati adatok nyilvánosságra hozatalának tökéletesítéséről, a Boehringer Ingelheim többször is abban mutatott példát, hogy „teszi is, amiről beszél,” a teljesebb átláthatóság felé halad – többek között azáltal, hogy a vizsgálatok monitorozása során tett



megállapításokat az előírtnál hamarabb közli a felügyeleti hatóságokkal. Prof. Klaus Dugi, a Boehringer orvostudományban illetékes első alelnöke azt nyilatkozta, hogy az átláthatóság és a bizalom fontosabb az értékesítésnél.

A vállalat nemzetközi K&F sajtókonferenciáján felszólaló *prof. Dugi* példaként elmondta, hogy a vállalat a múltban már benyújtott az amerikai élelmiszer- és gyógyszerfelügyeleti hatóságnak (US FDA) adatokat arról, hogy a tiotropiumot (a cég Spiriva Handihaler nevű termékének hatóanyaga) használó betegek esetében a stroke kockázata kismértékben fokozott lehet a placebokezeléshez

► *folytatás a 7. oldalon*

► **folytatás a 6. oldalról**

viszonyítva. Bár a különbség statisztikailag nem szignifikáns, a Boehringer fontosnak tartotta, hogy megossza az információt a felügyeleti hatósággal.

Az FDA 2010-ben tette közzé, hogy befejezte az UPLIFT (*Understanding the Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*) vizsgálat elemzését; továbbá, hogy a rendelkezésre álló adatok nem támasztották alá az összefüggést a Spiriva Handihaler (COPD kezelésére használatos hosszú hatástartamú gyógyszer) alkalmazása, illetve e súlyos, nemkívánatos események fokozott kockázata között.

Prof. Dugi azt nyilatkozta, hogy jómagam „teljes mértékben” meg van győződve arról, hogy a teljes átláthatóság a gyógyszeripar egészének és ezen belül a Boehringernek is csak a javára válhat, mivel ezzel „elnyerhetik és megtarthatják a bizalmat” a betegek, az orvosok és a felügyeleti hatóságok részéről. „Az átláthatóságot még abban az esetben is fontosabb biztosítani, ha emiatt időnként csökkentek az eladások.”

Válaszként azon vádakra, melyek szerint a Boehringer alighanem elmulasztotta megfelelően figyelmeztetni az orvosokat és a betegeket arra, hogy a Pradaxa (dabigatran-etexilat) olykor súlyos belső vérzést okozhat, Dugi professzor kifejtette, hogy a vállalat meggyőződése szerint „szakszerű tájékoztatást adott”, a vérzés a gyógyszert rendelő orvosoknak szánt kísérőiratokban is szerepel kockázatként. „A biztonságosság FDA általi értékelésének új adatai alátámasztják a véralvadásgátló kezelés biztonságosságáról szerzett korábbi bizonyítékokat és arról számolnak be, hogy a Pradaxával, illetve warfarinnal kezelt betegek körében hasonló a vérzés gyakorisága” – állapította meg a vállalat.

A RELY-ABLE névre keresztelt vizsgálatot a mérföldkő RE-LY tanulmánnyal együtt tekintve, immár több mint 4 évnyi tapasztalatot szereztünk ezzel a molekulával. A RELY-ABLE a RE-LY vizsgálat hosszú távú kiterjesztése, a nonvalváris pitvarfibrillációban szenvedő betegek csoportjában előforduló stroke és szisztémás embolizáció megelőzése terén lefolytatott, legnagyobb szabású fázis III vizsgálatok egyike.

Dugi professzor kijelentette, hogy a vállalat „komoly” befektetéseket eszközöl meghatározó vizsgálatokba, hogy az értékelést „valós körülmények között” végezhessek, vagyis a

betegek a standard gyógyszereiken felül kapnak további vizsgálati készítményeket. „Ezáltal kiemelkedő vizsgálati eredményekhez juthatunk, amelyeket nehezebb megszerezni, mint ha csupán placebóval hasonlítanánk össze az új vegyületeket” – állította, hozzátéve, hogy mindemellett a vállalat be tudta bizonyítani, hogy eredményei a betegek számára előnyöket jelentenek.

Kötelességünk az adatok nyilvánosságra hozatala

Roche (hivatalos nyilatkozat)

A Roche-nál etikai kötelességünknek érezzük, hogy a klinikai vizsgálatok tudományos vagy klinikai szempontból releváns adatait elérhetővé tegyük a nagyközönség számára. Még 2005-ben hoztuk létre a www.roche-trials.com weboldalt, ahol egy klinikai vizsgálati regiszter minden információt tartalmaz az újonnan indult kutatásokról, továbbá a már befejezett vizsgálatok kulcsfontosságú eredményeinek adatbázisa is elérhető innen. A weboldal kifejezetten laikus nyelven íródott, nem csak szakmai felhasználóknak.

Célja az, hogy segítse a betegeket az orvosukkal való konzultációt követően; segítse az egészségügyben dolgozókat és a betegeket, hogy megalapozott terápiás döntéseket hozzanak; korlátlan hozzáférést biztosítson a nagyközönségnek a klinikai vizsgálatokat érintő releváns információkhoz.

Az oldalra fokozatosan és folyamatosan történik a vizsgálati adatok feltöltése. Jelenleg minden olyan, a Roche által szponzorált vizsgálatról tartalmaz információt, melyet betegek bevonásával végeznek világszerte. Továbbá a diagnosztikai termékek klinikai vizsgálatának adatai is folyamatosan kerülnek fel a portálra.

E megközelítés és eljárás teljes mértékben megfelel a klinikai vizsgálati adatok közzétételéről szóló Közös Iparági Egyezménynek, melyet az Európai Gyógyszergyártók és Egyesületek Szövetsége (Joint Industry Position on Disclosure of Clinical Trial Information; European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations [EFPIA]) fogalmazott meg és adott közre.

A Roche-nál hiszünk abban, hogy a klinikai vizsgálatok olyan kiemelkedően innovatív terápiákhoz biztosítanak hozzáférést a betegeknek, amelyek széles körben még nem elérhetőek.

A kezdeményezés lehet pozitív, de kárt is okozhat

Kiss Árpád, SANOFI

Lehet pozitív is, de kárt is okozhat a *BMJ* kezdeményezése. A konkrét ismereteim hiányoznak a közleményben megnevezett gyártók, illetve termékek problematikájával kapcsolatban, így csak elvi szinten tudok a kérdéstről nyilatkozni. Egyrészt a szándékos adatha-



misítás és a betegek félrevezetése nyilvánvalóan törvénytelen cselekmény. Amennyiben azonban nem ez a helyzet, akkor az már egy másik kategória.

A közlemény egyébként eléggé felkavaró. Gyógyszeripari szereplőként az olvasónak van egy olyan érzete, mintha a profitorientált szektoron szeretnék elverni a port. A titoktartásról vagy a szabadalmi védettségről specifikusan kell beszélni, egyiket sem szabad összekeverni a beteg adatok titkosságával. A gyártó bizonyos adatokat azért tart titokban, mert azt szeretné, hogy további stratégiája ne kerüljön nyilvánosságra, illetve az adott termék termékoltalmát szeretné biztosítani, nem pedig az a célja, hogy eltitkoljon a közvélemény, a betegek vagy a hatóságok előtt adatokat.

A *BMJ*-közlemény nagyon rövid, összemos dolgokat, és azt gondolom, elsősorban érzelmeket kíván kelteni. A beteg adatokba való betekintés önmagában semmit nem jelent, nem hoz előnyt. A kezdeményezés abban az esetben jó, ha egy szakmai grémium statisztikusokkal együttműködve tekinti át a beteg adatokat, majd megfelelő szakmai konklúzióra jutva a gyártót, illetve a hatóságokat egyaránt tájékoztatja az adott termékkel kapcsolatban, hogy az jó-e, eredményes-e, van-e terápiás értéke, előnye a piacon lévő készítményekhez képest vagy sem.

További megjegyzésem, hogy az engedélyező hatóság szerepét nem kellő súllyal kezeli a közlemény. Ugyanis az egyik termékkel kapcsolatban megemlíti, hogy kérhette volna a hatóság a további adatokat, de nem tette. Nyilvánvaló, hogy az engedélyeztetési folyamatban a gyógyszerhatósághoz történő benyújtásakor azokat az adatokat nyújtja

be a későbbi gyártó, amelyek a terápiás célkitűzést támogatják, másrészt az adott terápiás indikációban való felhasználás esetén az adott betegpopuláció biztonságát garantálják. Fontos elem, hogy a gyártó nem feltétlenül azért nem nyújt be adatokat, hogy eltitkolja azokat, hanem mert ezek az adatok esetleg további klinikai vizsgálatokat mozdítanának előre egy későbbi fázisban, vagyis nem eltitkolásról beszélünk, egyszerűen a további, piaci előnyt jelentő fejlesztési stratégiáról.

A betegbiztonsági adatok eltitkolása természetesen törvénytelen. Ha a gyártó ezt teszi, akkor hatósági eljárásnak, illetve kártérítési pereknek néz elébe.

Ismereteim szerint a Sanofi nem tervezi, hogy a GSK-hoz hasonló lépéseket tesz. A Sanofi mindíg a hatályos fejlesztési, hatósági, tagállami jogszabályoknak megfelelően és az általános etikai elveknek megfelelően fejleszt készítményeket. Abban az esetben, ha egy összefogás eredményeképpen erősen ajánlott, már-már kötelező érvényű szabályként lépne életbe a gyógyszergyártók körében, akkor a Sanofi is mérlegelni fogja, és amennyiben lehetséges, csatlakozni fog a kezdeményezéshez, sőt akár az élére is áll egy ilyen folyamatnak. Ez azonban nagyon gondos mérlegelést igényel.

Mi nem értékeljük saját termékeinket

Szolyák Tamás, Novartis

A *BMJ* közleménye érdekes olvasmány, de szeretném felhívni a figyelmet a szövegben belüli ellentmondásra. Az újságok mindig is kemény kontrollt gyakoroltak a leadott cikkek minősége fölött, legalábbis mi azt tapasztaljuk, hogy bármilyen információt adunk az egyes újságoknak, azok nem jelenhetnek meg akármilyen formában. Egyre kisebb az esélye, hogy gyenge minőségű vizsgálatok megjelenjenek komoly impaktfaktorú újságokban, ez az újságoknak is ártana. A *Lancet*, a *BMJ* már a 2000-es évek közepe táján elvárták a cégektől, hogy regisztrálják a különböző vizsgálatokat, legyen az fázis 4-es vagy non-intervenciós vizsgálat, és csak a regisztrált vizsgálatokból származó adatokat voltak hajlandóak közölni.

Jelenleg is látni a hatóságok törekvését, hogy elinduljanak a post authorisation safety study-k, aminek éppen az a lényege, hogy a cég – nagyobb felhasználói körben látva az adott készítmény működését – köteles legyen rendszerezett, strukturált formában gyűjteni az adatokat, és ha bármiféle addig ismeretlen mellékhatás előbukkan (még ha az nem is súlyos), az nyilvánossá váljon. Úgy érzem, az elmúlt időszakban a világ ebből a szempontból nagyon sokat változott. A nyolcvanas-kilencvenes években tényleg nagyon sok olyan

vizsgálat volt, amely megmaradt a gyógyszeripar berkein belül, és ez egyértelműen nem jó dolog. Mostanra a minőségbiztosítás és a farmakovigilancia szerepe, súlya az iparágon belül alapvetően megváltozott. Kiemelném a GSK-t, amit most bevezettek – az adatok átláthatóságának teljes biztosítása –, azt pozitívnak tartom. De hogy erre mit lép a Novartis, arra egyelőre nem tudok válaszolni.

Arra a kérdésre, miként engedhető meg, hogy a kereskedelmi cégek a saját termékeiket értékeljék, azt tudom mondani, hogy mi nem értékeljük a saját termékeinket. Mi elvégezzük a vizsgálatokat, és a vizsgálatok összes adatát a hatóság rendelkezésére kell bocsátani. A hihetetlen kutatási költségek miatt nincs arra lehetőség, hogy olyan vizsgálatokat végezzünk, amiket aztán elteszünk az asztal



alá. Ha egy gyógyszert törzskönyveztünk akarunk, akkor a hatóság az utolsó szögig látja az adatokat. Nem a gyógyszeripar bírálja el, hogy egy gyógyszer forgalomba hozható-e vagy sem. Ez így helyes. Arra is szeretném felhívni a figyelmet, hogy számtalan esetben megtörténik, hogy komoly befektetéssel végzett fázis 3-as kutatási szinten derülnek ki olyan adatok, amelyek következtében a teljes projektet felfüggesztik.

Kutatásfejlesztési projektjeink adatai egytől egyig hivatalosan publikálásra kerülnek, és minden esetben azt tapasztalom, hogy a hatóság az elsőtől az utolsó adatig mindent lát. Nem kiköszmetikázott adatrendszert, hanem mindent. Nem is nyújthatunk be mást, csak a teljes adatmennyiséget. A saját működésünket ismerem ebből a szempontból, és abban nem jelenik meg az a fajta hozzáállás, hogy adott esetben a negatív információkat ne nyújtanánk be teljes mértékben a hatóságnak. Több olyan terület van, ahol mi vagyunk az elsők, például a sclerosis multiplexben használatos készítményünk kapcsán olyan regisztert hoztunk létre, ami nagyon szoros követi a súlyos, akár fatális kimenetelű mellékhatásokat. A saját működésünkben megbízom, azt maximálisan felelősségteljesnek tartom.

www.books.medicalonline.hu

Magyarország
legnagyobb orvosi
szakkönyvtárháza

books.medicalonline

