

Geneesmiddeleninformatie de interne rapporten versus de publicatie van de studies

Een onthullend proces

Een belangrijk juridisch proces tegen de farmaceutische firma (Warner, overgenomen door Pfizer) die gabapentine had gepromoot voor niet-geregistreerde indicaties, leidde tot de onthulling van een uiterst op punt gestelde strategie van de firma om het aantal voorschriften van het geneesmiddel te doen toenemen. Minerva alludeerde al herhaaldelijk naar de vele middelen die de firma ('s?) aanwend(t)en om voorschrijvers en patiënten over de streep te halen: organisatie van adviescommissies, consultancy bijeenkomsten, navormingssessies, medewerking van lokale promotoren en opinion leaders, subsidiëren van onderzoek en studiebeurzen voor marketingdoeleinden, maar ook manipulatie van studie-eindpunten en het verzwijgen van studies met ongunstige resultaten¹⁻³. Verschillende farmaceutische firma's in de V.S. kregen zware boetes (miljarden dollars) voor de promotie van niet-geregistreerde indicaties³.

De methodes van selectieve publicatie

Een team epidemiologen uit de V.S. heeft alle interne rapporten van de firma over gabapentine zoals onderzoeksprotocollen en complete onderzoeksrapporten (die nadien naar aanleiding van het juridische proces beschikbaar waren), nauwkeurig vergeleken met de gepubliceerde studies over de destijds niet-geregistreerde indicaties van gabapentine⁴. De onderzoekers waren vooral geïnteresseerd in welk soort analyses voorzien, gerealiseerd en gepubliceerd waren volgens het intention to treat-principe. Voor iedere studie vergeleken ze de interne documenten van de firma (studieprotocol, plan voor statistische analyses, onderzoeksrapporten, allemaal ongepubliceerde documenten) met de publicaties van de studie. In de documenten van de firma vonden de onderzoekers 21 studies. 11 hiervan waren gepubliceerd als RCT en met deze 11 studies konden ze de gewenste vergelijkingen maken. In 3 studies was er een verschil in aantal gerandomiseerde patiënten tussen het onderzoeksrapport en de publicatie; in 1 studie waren volgens het (interne) onderzoeksrapport 145 personen gerandomiseerd, terwijl in de publicatie slechts 87 personen (60%) opgenomen waren in de analyse.

Intention to treat: welke intentie?

De onderzoeksprotocollen, de plannen van de statistische analyses en de publicaties beschrijven 7 soorten analyses, maar geen enkele intention to treat analyse includeerde alle gerandomiseerde patiënten in de groep waaraan ze respectievelijk waren toegewezen.

Bij een intention to treat analyse is een correcte imputatie van de ontbrekende gegevens nodig. In de geanalyseerde publicaties is hierover niets terug te vinden.

Besluiten dat manipulatie van de gegevens en van de analyses in deze studies over gabapentine bij niet-geregistreerde indicaties veralgemeenbaar is naar alle studies, zou niet correct zijn, maar naar aanleiding hiervan kan onze waakzaamheid best nog verscherpen.

Deze onderzoekers dringen aan op striktere criteria voor intention to treat analyses, op een duidelijke omschrijving van de analyse in het onderzoeksprotocol en op de toegankelijkheid van de individuele gegevens van de patiënten die opgenomen zijn in de verschillende analyses.

Procedures: geen garantie meer voor niet-geregistreerde indicaties?

De auteurs van dit onderzoek stellen vast dat de onderzoeksrapporten (gelijkaardig aan de klinische studierapporten waarvan de criteria zijn vastgelegd door de International Conference on Harmonisation (ICH)) meer complete en meer precieze resultaten bevatten over het verloop van de studie en de resultaten dan de publicatie van de studie. Deze onderzoeksrapporten zijn vertrouwelijk en dus niet publiek toegankelijk voor de wetenschappelijke wereld. Ze worden wel ingediend bij de overheidsinstanties die verantwoordelijk zijn voor de registratie (FDA, EMA) en deze instanties maken hun bevindingen van de analyse van de onderzoeksdocumenten openbaar. Voor niet-geregistreerde indicaties loopt het anders: de onderzoeksrapporten worden niet voorgelegd aan de overheidsinstanties en ze zijn evenmin publiek toegankelijk voor de wetenschappelijke wereld. Daardoor kunnen we wat er in het protocol voorzien is aan gegevens en analyses niet vergelijken met wat effectief uitgevoerd en gepubliceerd is.

In België is het artikel 2 van het Koninklijk Besluit van 21-12-2011 op 1 april 2012 aangepast door de zin "De specialiteiten opgenomen op de lijst worden enkel vergoed voor de geregistreerde indicaties, en, in voorkomend geval, mits naleving van de specifieke voorwaarden die vastgesteld zijn" te schrappen. Met deze wijziging is een terugbetaling mogelijk van eender welke specialiteit in hoofdstuk I voor eender welke niet-geregistreerde of toegelaten indicatie.

Nog meer dan in het verleden zullen voorschrijvers geneigd zijn om geneesmiddelen off-label voor te schrijven en dit op basis van bewijs dat men terugvindt in een gepubliceerde studie over de betreffende indicatie.

Besluit

Het verhaal van gabapentine (en van andere geneesmiddelen) heeft naar aanleiding van het juridische proces talrijke achterliggende mechanismen blootgelegd. De verschillen tussen de studieprotocollen, de volledige klinische rapporten en de publicatie van de studies zijn enorm. Deze onthullingen kunnen alleen maar een aanleiding zijn om nog kritischer om te gaan met informatie vooral wanneer het gaat om off-label indicaties. De toegankelijkheid van de volledige klinische rapporten voor de wetenschappelijke wereld zou een stap vooruit zijn om 'geïnformeerd' voor te schrijven, de garantie voor een reële verbetering van de zorg.

Referenties

1. Chevalier P, De Meyere M. Achter de schermen van de navorming: de promotie van gabapentine. [Editoriaal] Minerva 2007;6(3):35.
2. Chevalier P. Hoe eindpunten van een studie de uitkomst kunnen veranderen: van protocol tot publicatie. [Editoriaal] Minerva 2010;9(4):37.
3. Chevalier P. Off-label voorschrijven? [Editoriaal] MinervaF 2011;10(2):14.
4. Vedula SS, Li T, Dickersin K. Differences in reporting of analyses in internal company documents versus published trial reports: comparisons in industry-sponsored trials in off-label uses of gabapentin. PLoS Med 2013;10:e1001378.