

PIIA RANNANHEIMO
Proviisori
Lääketaloustieteilijä, Fimea

VESA KIVINIEMI
FL
Tilastotieteilijä, Fimea

Kaikki kiiltävä ei ole kultaa – JULKAISUHARHA JA VALIKOIVA RAPORTOINTI LÄÄKETUTKIMUKSISSA

Vain osa lääketutkimuksista tai niiden tuloksista julkaistaan. Lisäksi tutkittavan lääkkeen kannalta edulliset tulokset valikoituvat todennäköisemmin julkaistaviksi. Tämä johtaa usein todellisuutta parempaan kuvaan lääkkeiden vaikutuksista ja turvallisuudesta. Tutkimustiedon saatavuuden ja julkisuuden parantamiseksi onkin käynnissä useita muutoksia.

Julkaistut tutkimukset eivät kerro koko totuutta lääkkeiden vaikutuksista ja turvallisuudesta. On arvioitu, että jopa kolmannes kliinisten kokeiden tuloksista jää julkaisematta (Ross 2012). Tätä ilmiötä selittävät osaltaan julkaisuharha ja valikoiva raportointi.

Julkaisuharhalla tarkoitetaan sitä, että tilastollisesti merkitsevillä, tutkittavan lääkkeen kannalta edullisilla eli positiivisilla tuloksilla on suurempi todennäköisyys tulla julkaistuksi kuin epäedullisilla eli negatiivisilla tuloksilla. Valikoiva raportointi viittaa siihen, että tuloksia raportoidaan esimerkiksi vain niistä muuttujista, joihin liittyvät tulokset ovat tutkitun lääkkeen kannalta suotuisia.

Julkaisuharhaa aiheuttavat monet tekijät

Julkaisuharhan ja valikoivan raportoinnin olemassaoloa selittävät monet tekijät. On arveltu, että tieteelliset lehdet ovat halukkaampia julkaisemaan positiivisia tuloksia kuin tutkimuksia, joiden tulokset ovat negatiivisia. Muiksi syiksi on arveltu muun muassa sitä, että tyypillisesti positiivisiin tuloksiin viitataan useammin kuin negatiivisiin. Lisäksi teollisuuden intresseissä voi usein olla erityi-

sesti sellaisten tutkimusten julkaiseminen, jotka edistävät lääkkeiden käyttöönottoa.

Julkaisuharha ei kuitenkaan rajoitu ainoastaan teollisuuden julkaisemiin tai sponsoroimiin tutkimuksiin. Ilmiö on laajempi, ja sitä esiintyy myös julkisesti rahoitetuissa tutkimuksissa. Viranomaisten halussa oleva tutkimusnäyttö ei useinkaan ole julkisesti muiden arvioiteja tai tutkimusta tekevien tahojen saatavilla.

Kliinisten kokeiden tulosten ohella julkaisuharhaa ilmenee myös muissa terveydenhuollon interventioihin liittyvissä tutkimuksissa, kuten kustannusvaikuttavuusanalyseissa (John-Baptiste 2010).

Esimerkkejä julkaisuharhasta

Julkaisuharhan ja valikoivan raportoinnin olemassaolo on osoitettu lukuisissa tutkimuksissa. Julkaisuharhaa on esiintynyt muun muassa influenssa-, syöpä- ja masennuslääketutkimuksissa (BMJ 2014, Vera-Badillo 2013, Turner 2008).

Turnerin ja kumppaneiden vuonna 2008 julkaisema katsaus masennuslääketutkimuksiin lienee yksi tunne-

tuimmista julkaisuharhaesimerkeistä. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA:n hallussa olevia tietoja 74 kliinisestä tutkimuksesta verrattiin samoista tutkimuksista julkaistuihin tietoihin. Tutkimuksista lähes kolmannesta ei ollut koskaan julkaistu. Niistä tutkimuksista, joiden tulokset FDA:n arvion mukaan olivat positiivisia (37 tutkimusta), yhtä lukuun ottamatta kaikki oli julkaistu. Vastaavasti niistä tutkimuksista, joiden tulokset FDA:n arvioin mukaan olivat arveluttavia tai negatiivisia (36 tutkimusta), vain kolmannes oli julkaistu.

Kliinisten tutkimusten rekisteröinti ei ole ratkaissut ongelmaa

Kliinisten kokeiden rekisteröintiin on olemassa lukuisia tietokantoja. Näihin kuuluu esimerkiksi WHO:n Clinical Trials -tietokanta (ks. www.who.int/ictrp). Useimpiin tietokantoihin on mahdollista rekisteröidä sekä tutkimussuunnitelma että tutkimuksen tulokset.

Tietokantojen tarpeellisuutta on perusteltu esimerkiksi sillä, että ne mahdollistavat julkaisuharhan arvioinnin. Käytännössä vaikuttaa kuitenkin siltä, että paljon tutkimuksia jää rekisteröimättä ja merkittävää osaa rekisteröityjen tutkimusten tuloksista ei julkaista.

FDA edellyttää, että kaikki Yhdysvalloissa tehtävät tutkimukset rekisteröidään Clinical Trials -tietokantaan. Lisäksi näiden tutkimusten tulokset tulee julkaista vuoden kuluessa tutkimusten päättymisestä. Käytännössä kuitenkin vain viidenneksestä tutkimuksista on raportoitu tuloksia vuoden kuluttua tutkimuksen päättymisestä (Prayle 2012).

Tiukentuvatko avoimuusvaatimukset Euroopassa?

Euroopan parlamentti on täysistunnossaan huhtikuussa 2014 käsitellyt ja puoltanut muutosehdotuksia kliinisiä lääketutkimuksia koskeviin säädöksiin. Esiityksen mukaisesti kaikista EU:n alueella toteutettavista kliinisistä lääketutkimuksista tulisi olla julkinen tieto EU-tietokannassa. Myös täydelliset tutkimusraportit julkaistaisiin, kun koko EU-alueen kattavaa myyntilupahakemusta koskeva päätöksentekoprosessi on saatettu päätökseen. Lisäksi kaikkien tutkimusten tuloksista tulisi julkaista tiivistelmä vuoden kuluttua tutkimuksen valmistumisesta. Ehdotukset tulevat voimaan aikaisintaan vuoden 2016 aikana.

Paljon tutkimuksia jää rekisteröimättä, ja merkittävää osaa rekisteröityjen tutkimusten tuloksista ei julkaista.

Asetuksessa määritellyt avoimuusvaatimukset koskevat vain uusia tutkimuksia ja myyntilupahakemuksia. Uusi asetus ei siis tule ratkaisemaan julkaisuharhaan ja valikoivaan raportointiin liittyviä ongelmia vanhojen lääkkeiden osalta.

Yksityiskohtaisen tutkimusnäytön julkaiseminen on tärkeää

Kliinisestä tutkimusraportista käy yksityiskohtaisesti ilmi, miten tutkimus on suoritettu ja mitä tuloksia on saatu. Raporttien yksityiskohtaisuutta kuvaa se, että niiden keskipituudeksi on arvioitu noin 700 sivua.

Kliinisten tutkimusraporttien julkinen saatavuus vaikuttaisi olevan erittäin tärkeää. Saksan arviointiviranomainen IQWiG osoitti tuoreessa analyysissään, että kliiniset tutkimusraportit sisältävät merkittävän määrän tärkeää tietoa, jota ei raportoida julkisesti saatavilla olevissa lähteissä. Tutkimusryhmä vertasi raportteihin kirjattuja ja julkisesti saatavilla olevia tietoja 101 tutkimuksesta. Tutkimuksista 15 oli jätetty julkaisematta, eikä niiden tietoja löytynyt tutkimusrekistereistä. Lisäksi analyysissä havaittiin, että kliinisissä tutkimusraporteissa oli raportoitu täydellisesti 78–100 % oleellisista terveysvaikutuksista (esim. vaikutus kuolleisuuteen tai tautitapahtumien ilmaantumiseen). Tieteellisissä lehdissä ja rekistereissä näistä oli raportoitu täydellisesti vain 20–53 %.

Julkaisuharha ja valikoiva raportointi tulevat vääristämään tutkimusnäyttöä vielä pitkään.

Miksi kaiken kliinisen tutkimustiedon pitäisi olla avointa?

Mikäli tietoja keskeytetyistä tai negatiivisista tuloksista tuotaneista tutkimuksista ei julkaista lainkaan, ihmiset osallistuvat tutkimuksiin turhaan. Lisäksi tutkimuksia saatetaan toistaa, mikä puolestaan heijastuu lääkkeiden kehityskustannusten kasvuna. Tämä lasku maksetaan lopulta lääkkeiden hinnoissa.

Valikoivan raportoinnin ja julkaisuharhan seurauksena esimerkiksi lääkkeiden korvattavuudesta ja käyttöön-otosta päättävien tahojen on vaikeaa ellei mahdotonta saada käyttöönsä kaikkia tietoja, joita he tarvitsisivat lääkkeen vaikutusten ja turvallisuuden todentamiseen. Tämä tarkoittaa myös sitä, että monet hoitosuosituksista ja lopulta yksittäisten lääkäreiden hoitopäätöksistä perustuvat valikoituneeseen ja vääristyneeseen näyttöön.

Valoa tunnelin päässä?

Tutkimustietojen avoimuus on ollut merkittävän huomion kohteena viimeisen vuoden aikana. Sen lisäksi, että Euroopan parlamentti puolsi kliinisen lääketutkimuksen säädöksiin esitettyjä muutosehdotuksia, myös muita hankkeita on käynnissä.

Alltrials-kampanja käynnistyi tammikuussa 2013 (ks. www.alltrials.com). Kampanjalla on kolme keskeistä tavoitetta. Ensinnäkin kaikki tutkimukset, myös käynnissä olevat ja jo valmistuneet, tulee rekisteröidä. Toisekseen kaikista tutkimuksista tulee julkaista yhteenveto vuoden kuluessa tutkimuksen valmistumista. Kolmanneksi tutkimuksista tulisi julkaista kliiniset tutkimusraportit tai niitä yksityiskohtaisuudeltaan vastaavat dokumentit. Alltrials-kampanjan tavoitteita tukee yli 450 organisaatiota ja 60 000 ihmistä.

Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency, EMA) työstää kliinisen tutkimusdatan julkisuutta koskevia periaatteita ja menettelytapoja. Nämä on tarkoitus julkaista kesäkuussa 2014. Tavoitteena on muun muassa julkaista viranomaisen hallussa olevat, uusia myyntilupia koskevat kliiniset tutkimusraportit.

Edellä mainittujen pyrkimysten ohella osa lääkeyrityksistä on muokannut tutkimustietojen avoimuuteen liittyviä käytäntöjään ja sitoutunut antamaan yksityiskohtaisempia tietoja ja tuloksia tutkimuksistaan.

Lopuksi

Vaikuttaa siltä, että julkaisuharhaan ja valikoivaan raportointiin liittyviin ongelmiin on löydetty ratkaisuja. Muutos on kuitenkin hidasta, joten julkaisuharha ja valikoiva raportointi tulevat vääristämään tutkimusnäyttöä vielä pitkään.

Lääkäreiden, potilaiden, tutkijoiden ja muiden päätöksentekijöiden tulee saada tietää kaikkien tutkimusten tuloksista. Vain näin voimme aidosti toteuttaa näyttöön perustuvaa toimintatapaa terveydenhuollossa. Kaikkien tutkimustietojen julkaiseminen on myös välttämätön edellytys sille, että terveydenhuollon rajalliset resurssit voidaan kohdentaa paremmin hoitoihin, jotka tuottavat mahdollisimman paljon terveyttä ja hyvinvointia. ■

Kirjallisuutta

BMJ. Tamiflu campaign. BMJ 2014. www.bmj.com/tamiflu.

John-Baptiste A, Bell C. Industry sponsored bias in cost-effectiveness analyses. BMJ 2010; 341: c5350.

Mathieu S. Comparison of Registered and Published Primary Outcomes in Randomized Controlled Trials. JAMA 2009; 302(9): 977–84.

Prayle AP, ym. Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study. BMJ 2012; 344: d7373.

Ross JS, ym. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross sectional analysis. BMJ 2012; 344: d7292.

Turner EH, ym. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med 2008; 358(3): 252–60.

Vera-Badillo FE, ym. Bias in reporting of end points of efficacy and toxicity in randomized, clinical trials for women with breast cancer. Ann Oncol 2013; 24(5): 1238–44.