



Kommentar

Debattinnlegg på inntil 800 ord sendes inn via
www.manusnett.no

Er det kliniske forsøket fullstendig registrert?

Artikkelen er en uttalelse fra The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

I september 2004 publiserte medlemmene av den internasjonale komité av redaktører i medisinske tidsskrifter (ICMJE) en felles lederartikkel med det formål å oppmuntre til registrering av alle kliniske forsøk (1). Vi gav da uttrykk for at vi kun vil vurdere for publisering forsøk som blir registrert før første pasient tas inn. Denne policyen gjelder forsøk der inntak av pasienter starter 1. juli 2005 eller senere. Da mange igangværende forsøk ikke ble registrert ved start, vil vi vurdere publisering av pågående forsøk som registreres før 13. september 2005. Vårt mål er å arbeide for en heldekkende, offentlig tilgjengelig database over kliniske forsøk. Et komplett forsøksregister vil være en passende takk til de tusener av deltakere som har pådratt seg risiko ved å delta i kliniske forsøk på frivillig basis. De fortjener å vite at den informasjon som deres altruisme gir opphav til, er offentlig tilgjengelig og kan brukes til å styre avgjørelser om behandling. De fortjener å vite at beslutninger om den behandling de mottar, er basert på det best mulige kunnskapsgrunnlag og ikke bare på de forsøk som forfattere bestemmer seg for å rapportere og tidsskriftredaktører bestemmer seg for å publisere.

Vi er ikke de eneste som har dette som mål. Verdens helseorganisasjon (WHO) har gjennom møter i New York, Mexico City og Genève brakt oss nær målet om en verdensstandard for den informasjon som må legges frem av dem som rapporterer forsøk. Verden over har nasjonale myndigheter begynt å skape lovverk som påbyr offentliggjøring av alle forsøk. En slik myndighet er den amerikanske kongressen, der den foreslåtte Fair Access to Clinical Trials (FACT) Act vil utvide det nåværende rettsgrunnlaget for registrering av kliniske forsøk. Mange andre tidsskrifter har lagt seg på vårt krav om registrering av forsøk. Dette viser at registrering av forsøk er blitt et anliggende med bred offentlig interesse.

Etter hvert som fristen for registrering nærmer seg, ønsker både forfattere og sponsorer å sikre seg at de forstår hvilke krav vi stiller for at forskningsrapporter kan bli tatt opp til redaksjonell vurdering. Formålet med denne artikkelen, som har felles ordlyd og publiseres samtidig i tidsskriftene, er å gi svar på spørsmål om ICMJE-initiativet og å bringe vår holdning på linje med den andre har som arbeider mot samme mål.

Vår definisjon av et klinisk forsøk er fremdeles essensielt den samme som den vi brukte i lederen i september 2004: «forskingsprosjekt som prospektivt fordeler forsøkspersoner i behandlings- og kontrollgrupper for å undersøke årsak-virkningsforhold mellom medisinsk intervensjon og behandlingsresultat». Med medisinsk intervensjon mener vi enhver intervensjon som brukes for å gi et helsemessig resultat. Denne definisjonen omfatter medikamenter, kirurgiske inngrep, tekniske innretninger, atferdsterapi, nye pleieformer osv. Vi oppdaterer nå vår 2004-leder ved å gi uttrykk for at et forsøk må ha minst én *parallel* kontroll- eller sammenlikningsgruppe for at kravet om registrering skal gjelde.

Hvilke av de forsøk som oppfyller denne definisjonen, må registreres? ICMJE ønsker å sørge for at offentligheten har adgang til alle klinisk rettede forsøk – forsøk som tester en klinisk hypotese om helsemessig resultat («er medikamentet x like effektivt som medikamentet y mot hjertesvikt?») Vi har holdt forsøk som har som hovedmål å vurdere ukjente grader av toksisitet eller bestemme farmakokinetikk (fase 1-forsøk) utenfor registreringskravet. Samtidig mener vi at offentligheten har rett til å kjenne til forsøk som har betydning for kunnskapsgrunnlaget om klinisk effektivitet eller bivirkninger. Vi krever derfor registrering av alle forsøk som har som primærmål å påvirke klinisk praksis (fase 3-forsøk). Mellom disse ytterpunktene ligger det noen kliniske forsøk som i utgangspunktet er tenkt å kartlegge sykdomsbiologi eller gi foreløpige data som kan føre til større, klinisk rettede forsøk.

Vi er klar over at krav om offentlig registrering av forsøk som i utgangspunktet utføres for å kartlegge sykdomsbiologi eller peke ut retningen for videre forskning, kan virke bremsende på innovasjon. Hver tidsskriftredaktør vil derfor avgjøre fra sak til sak om uregistrerte forsøk i denne kategorien kan tas opp til redaksjonell vurdering. Forfattere med uregistrerte forsøk vil måtte overbevise redaktøren om at de hadde gode grunner til ikke å registrere forsøket. ICMJE kommer til å følge denne policyen de neste to år. Deretter vil vi gjennomgå erfaringene.

Lederartikkelen i september 2004 spesifiserte hvilken informasjon vi ville kreve for registrering av forsøk. De som nylig deltok på et møte i WHO's rådgivningsgruppe for registrering, utarbeidet et minimumsdatasett med 20 felter (e-tab 1) Disse feltene, som WHO har sluttet seg til, dekker samlet sett alle hovedkrav som ble fremsatt i 2004-lederen. ICMJE slutter seg til Verdens helseorganisasjons minimumsdatasett og har vedtatt det som ICMJE's eget krav: Vi vil vurdere publisering av et forsøk hvis forfatterne registrerer det ved oppstart ved å fylle ut alle 20 felt i WHO's minimumsstandard. Som enkeltredaktører vil vi gjennomgå dataene i registreringsfeltene når vi avgjør om vi skal publisere forsøket. Vi kommer til å anse et registrert datasett som utilstrekkelig hvis det er felt som ikke er fylt ut eller hvor det er brukt ikke-informativ terminologi. Hvis en forsker allerede har registrert et klinisk forsøk i et offentlig eid og tilgjengelig register med bruk av de datafelt som vi spesifiserte i 2004-lederen, kommer vi til å anse registreringen som fullstendig i den grad hvert felt inneholder nyttig informasjon.

Akseptabel utfylling av datafelter er et viktig hensyn. Det burde ikke være nødvendig å påpeke dette, men det er det. Mange innførsler i den offentlig tilgjengelige databasen *clinicaltrials.gov* gir ikke meningsfull informasjon på noen hovedområder. Et søk som ble utført 4. mai 2005 (D. Zarin, personlig meddelelse), indikerte at visse opplysninger fra farmasiselskaper

inneholder meningsløse formuleringer (f.eks. «undersøkelsesmedikamentet») i stedet for den faktiske betegnelsen på medikamentet, til tross for at amerikansk lovgivning krever at de som registrerer forsøk, oppgir «intervensjonsnavn» (www.fda.gov/cder/guidance/4856fnl.htm). Men mange selskaper og andre aktører fyller ut datafeltene på en meningsfull måte. Dataene må inneholde informasjon som er av verdi for pasienter og fagfolk. Intervensjonsbetegnelsen er nødvendig hvis man skal kunne søke på den aktuelle intervensjonen.

Vi anerkjenner fullt ut at et register over kliniske forsøk har mange bruksformål. Men uansett bruksmåte er det nødvendig med en verdensomspennende felles standard for en minimumsdatabase. Vi har deltatt i WHO's arbeid med å etablere en meningsfull registreringsprosess for forsøk. ICMJE støtter dette igangværende prosjektet. Når det er fullført, vil vi evaluere prosessen. Hvis den tilfredsstillende våre førsteordenskrav, vil vi bruke den. Vi gav uttrykk for våre krav til et akseptabelt forsøksregister i lederartikkelen i september 2004. De er fremdeles de samme. Registeret må være elektronisk

søkbart og gratis tilgjengelig for publikum. Det må være åpent for alle som skal registrere og ikke være drevet på forretningsmessig basis. Det må ha en mekanisme som sikrer gyldigheten av de registrerte dataene.

Hensikten med et register over kliniske forsøk er å fremme allmennhetens interesser ved å sikre at alle kan finne nøkkelinformasjon om ethvert klinisk forsøk som har som hovedmål å styrke medisinske avgjørelser. Vi vil gjøre vårt for å bidra til at dette målet blir nådd. Vi oppfordrer alle til å registrere nye og pågående kliniske forsøk. Hvis det er tvil om et forsøk er «klinisk rettet», ber vi om at det registreres. Ikke bruk meningsløse fraser for å beskrive nøkkelinformasjon. Alle forsøksdeltakere og alle utprøvere bør stille spørsmålet: «Er dette kliniske forsøket fullt ut registrert?»

Catherine D. De Angelis
redaktør *JAMA*

Jeffrey M. Drazen
redaktør *New England Journal of Medicine*

Frank A. Frizelle
redaktør *The New Zealand Medical Journal*

Charlotte Haug
redaktør *Tidsskrift for Den norske lægeforening*

John Hoey
redaktør *CMAJ*

Richard Horton
redaktør *The Lancet*

Sheldon Kotzin
redaktør *Medline*

Christine Laine
assisterende redaktør *Annals of Internal Medicine*

Ana Marusic
redaktør *Croatian Medical Journal*

A. John P. M. Overbeke
redaktør *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*

Torben V. Schroeder
redaktør *Ugeskrift for Læger*

Harold C. Sox
redaktør *Annals of Internal Medicine*

Martin B. Van Der Weyden
redaktør *The Medical Journal of Australia*

Artikkelen er oversatt av Sveinung Løkke

e-tab 1 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

1. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA et al. Registrering av kliniske forsøk. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2339.