

# Trial Results Reporting

## ... or Non-Reporting ?

**D|A|CH Symposium für klinische Prüfungen**

**Salzburg, 31. Mai 2022**

***Dr. med. Erik von Elm, MSc FMH***

*Cochrane Schweiz*

*Centre universitaire de médecine générale et santé publique (Unisanté)*

*Lausanne / Schweiz*

*erik.vonelm@unisante.ch*



**@CochraneSuisse**

# Übersicht

**1 Problem(e)**

**2 Lösungsansätze**

**3 Wie weiter ?**

**Danke an  
Till Bruckner**



<https://www.transparimed.org>

# Übersicht

**1 Problem(e)**

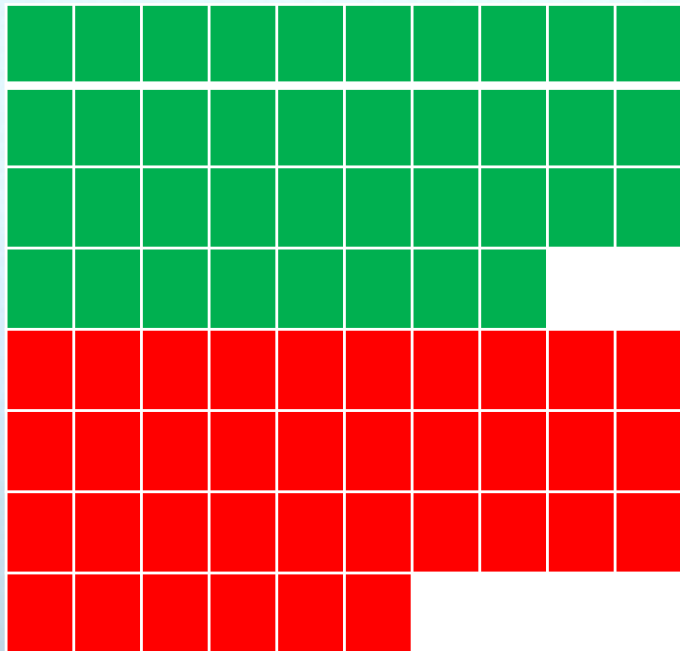
2 Lösungsansätze

3 Wie weiter ?

# Warum ist Non-Reporting problematisch? (1)

## Evidenz aus Sicht der FDA:

- **74 Trials zu 12 versch. Antidepressiva**
  - 38 mit positiven Ergebnissen
  - 36 mit negativen Ergebnissen

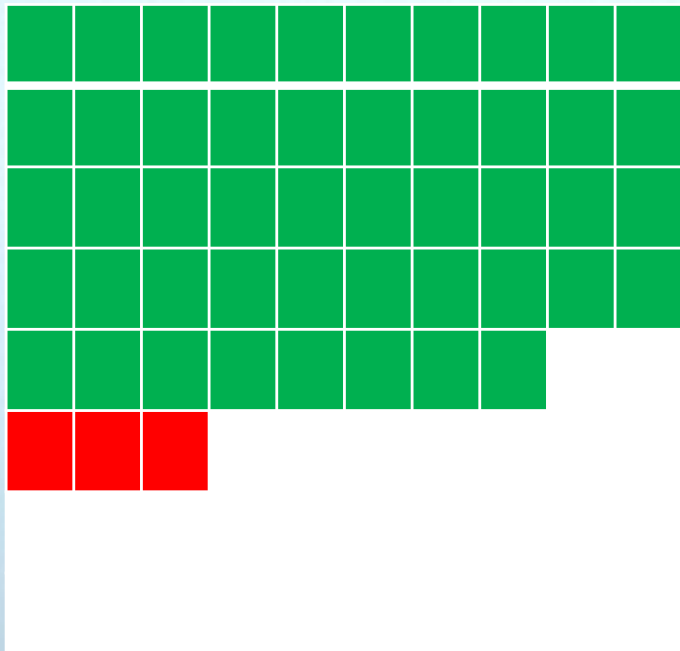


Turner et al. NEJM 2008: "Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy"

# Warum ist Non-Reporting problematisch? (2)

## Evidenz aus Sicht der Nutzer\*innen:

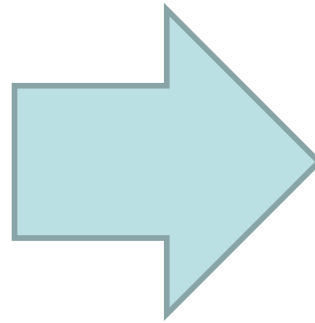
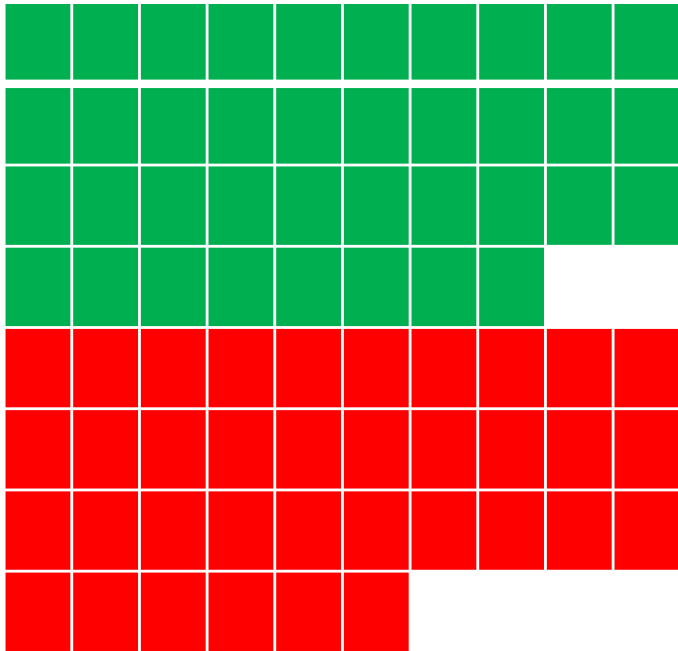
- **51 Trials insgesamt**
  - 48 mit positiven Ergebnissen
  - 3 mit negativen Ergebnissen



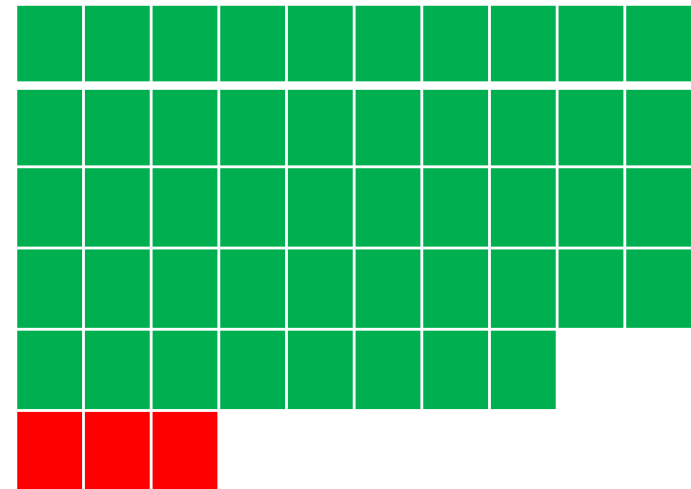
Turner et al. NEJM 2008: "Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy"

# Wie kann das sein ?

**Abgeschlossene  
Trials: 74**



**Sichtbare  
Trials: 51**



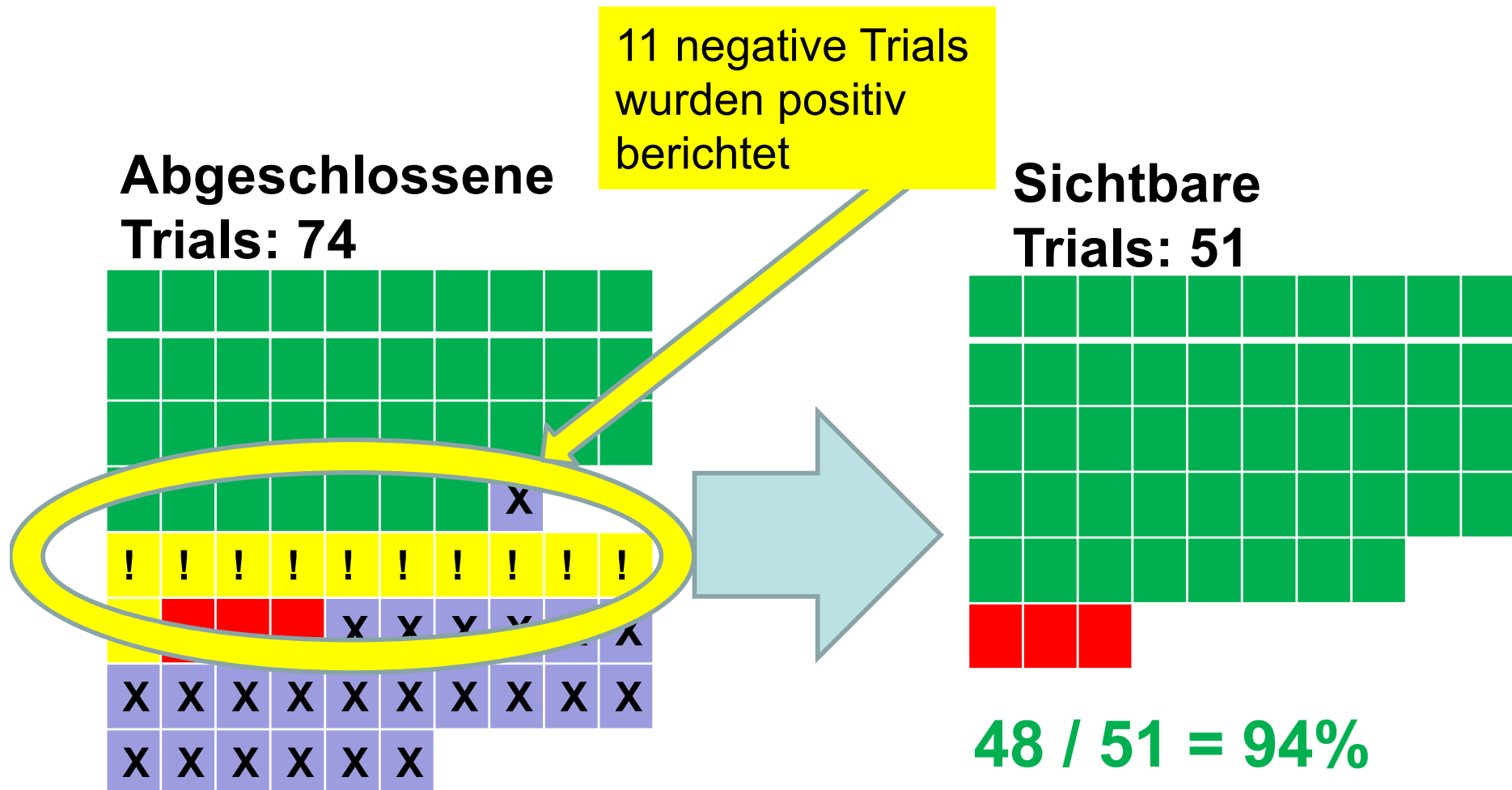
→ 2 starke Mechanismen: 1. Publikationsbias  
2. 'Spin'



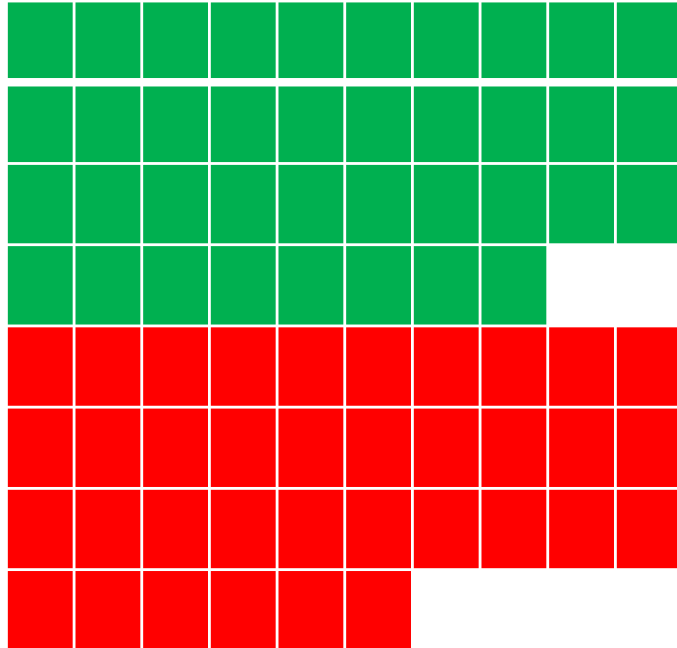


## 2. Verzerrte Darstellung der Evidenz

In Publikationen von negativen Trials werden Ergebnisse positiv dargestellt → **Spin !**

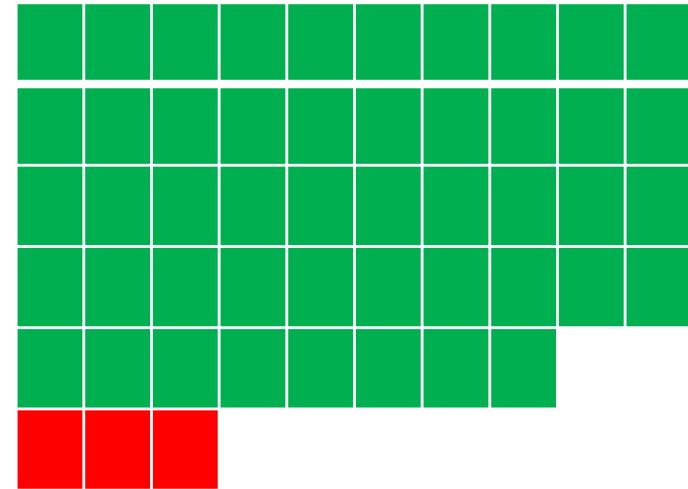


**Abgeschlossene  
Trials: 74**

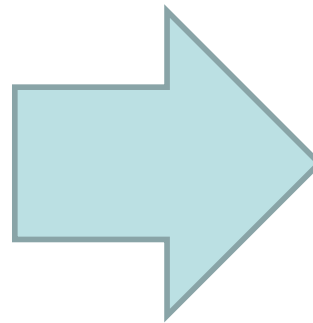


~~$38 / 74 = 51\%$~~

**Sichtbare  
Trials: 51**



$48 / 51 = 94\%$



**Caveat:  
Anzahl Studien  $\neq$  Anzahl Teilnehmer\*innen  
 $\neq$  Meta-analyse**

# Was ist 'Spin' ?

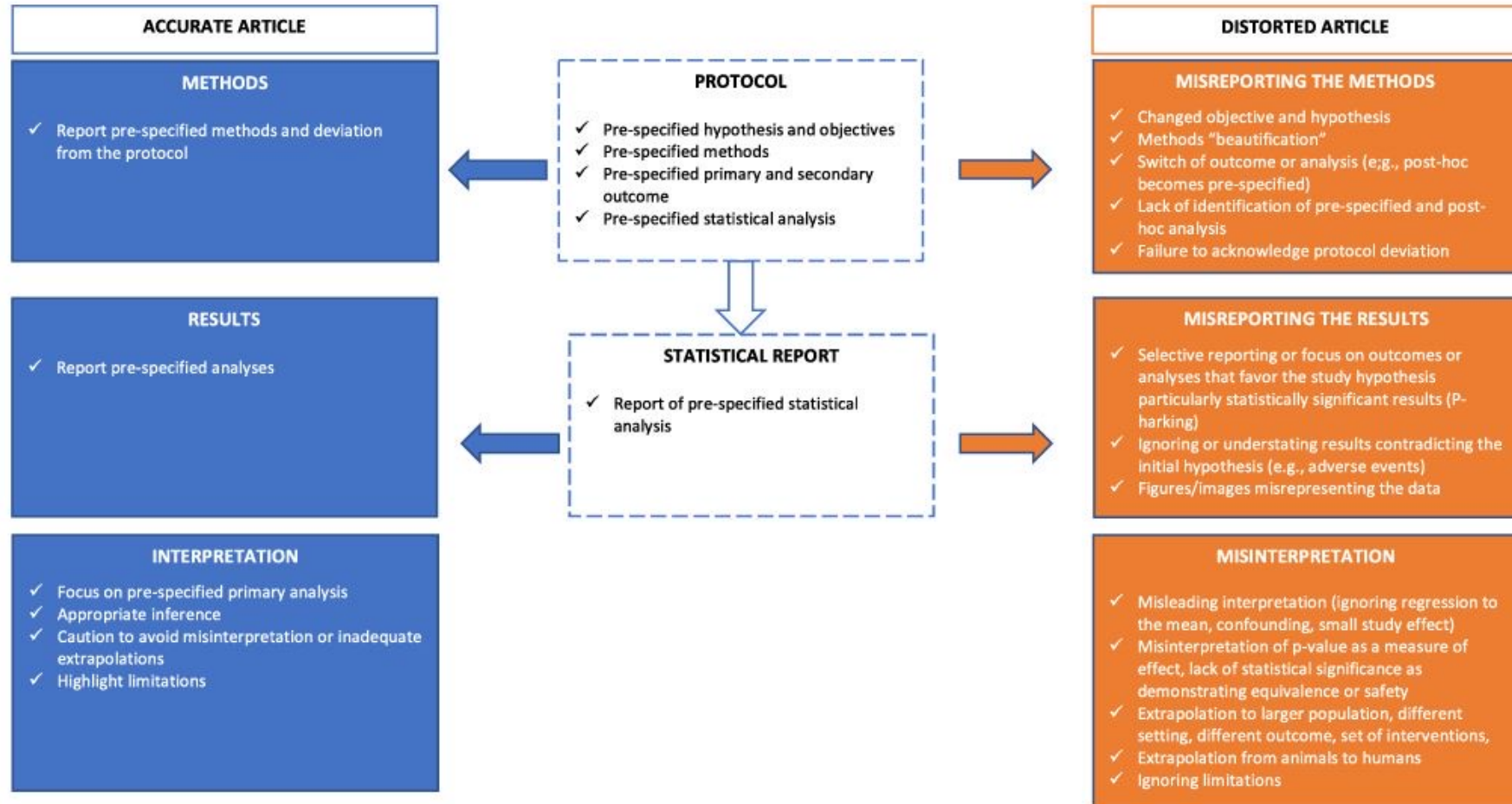
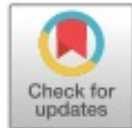


Fig. 1. Practices of spin in published reports.

# Spin



Journal of Clinical Epidemiology 116 (2019) 9–17

**Journal of  
Clinical  
Epidemiology**

## REVIEW

A systematic review finds that spin or interpretation bias is abundant in evaluations of ovarian cancer biomarkers

Mona Ghannad<sup>a,b,\*</sup>, Maria Olsen<sup>a,b</sup>, Isabelle Boutron<sup>b</sup>, Patrick M. Bossuyt<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Amsterdam UMC, Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, University of Amsterdam, Amsterdam Public Health Research Institute, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands

<sup>b</sup>Université de Paris, CRESS, INSERM, INRA, F-75004 Paris, France

Accepted 15 July 2019; Published online 19 July 2019

- Untersuchung von 200 Artikeln zu Biomarkern von Ovarialkarzinom, veröffentlicht in 2015
- 140 (70%) hatten Anzeichen von Spin:
  - Biomarker-Analyse ungeplant bzw. nicht definiert (65; 32.5%)
  - Differenz zw. Studienzielen & Schlussfolgerungen (57; 28.5%)
  - unrichtige Darstellung von Ergebnissen (40; 20%).

# Warum ist das alles wichtig ?

**“ The most serious implication of this study is that guidelines for the treatment of depression may be inaccurate, since they are often based on meta-analyses of published data alone „**

*De Jonge & Bockting, NEJM 2008 (Letter zu Turner et al.)*

# Fallstudie: Grippemittel Tamiflu

- **“Tamiflu & Relenza: how effective are they? (BMJ press release)**
- **“What the Tamiflu saga tells us about drug trials and big pharma” (The Guardian)**
- **“Mehr Versprechen als Fakten zu Tamiflu” (NZZ)**
- **“Tamiflu-Skandal: Forscher beklagen Kontrollversagen” (Süddeutsche Zeitung)**



Grippemittel

## Sargnagel für Tamiflu

Endlich sind die lange zurückgehaltenen Daten für Tamiflu zugänglich. Deren Analyse zeigt: Das millionenfach eingelagerte Grippemittel nutzt noch weniger als gedacht und ist sogar potenziell schädlich. Wissenschaftler bescheinigen den

Verantwortlichen "Multiorganversagen". *Von Werner Bartens mehr...*



Der Nächste bitte!

## Wem hilft das Grippemittel Tamiflu?

Die Bundesländer hüten riesige Vorräte des Grippemittels Tamiflu. Demnächst läuft deren Haltbarkeit aus. Sollten die Länder das Medikament erneut ordern? Bitte nicht, meint SZ-Redakteur

Werner Bartens. Erläuterungen zu einem fortwährenden Skandal. *mehr...*



Tamiflu

## Das Fieber der Gutgläubigkeit

Wichtige Daten zum Grippemittel Tamiflu werden seit Jahren zurückgehalten - Regierungen orderten das Medikament trotzdem. *Von Werner Bartens mehr...*

# Tamiflu: einige Fakten

- Neuroaminidase-Hemmer Oseltamivir zur Therapie von Influenza A & B
- Zulassung in USA und EU schon 1999 & 2002 erteilt
- **Studien blieben unveröffentlicht inkl. Daten von 3145 / 5267 Teilnehmer\*innen (= ca. 60%)**
- WHO hatte unvollständigen Zugang zu Studiendaten. Trotzdem wurde Tamiflu 2011 in die Essential Medicines List aufgenommen (2017 wieder heruntergestuft)
- Cochrane-Autorengruppe streitet sich während 4 Jahre um Zugang zu den Clinical Study Reports (CSR)
- Schlussfolgerung Cochrane-Review 2014:  
→ **wahrscheinlich mehr Schaden als Nutzen**



↵ Go to old article view



PDF



Info

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children

Comment

Review

Intervention

Tom Jefferson , Mark A Jones, Peter Doshi, Chris B Del Mar, Rokuro Hama, Matthew J Thompson, Elizabeth A Spencer, Igho J Onakpoya, Kamal R Mahtani, David Nunan, Jeremy Howick, Carl J Heneghan

First published: 10 April 2014

Editorial Group: Cochrane Acute Respiratory Infections Group

DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4 [View/save citation](#)

Cited by: 39 articles  Citation tools



[See clinical summaries based on this review](#)

### Abstract

 English | Portuguese | Chinese

### Background

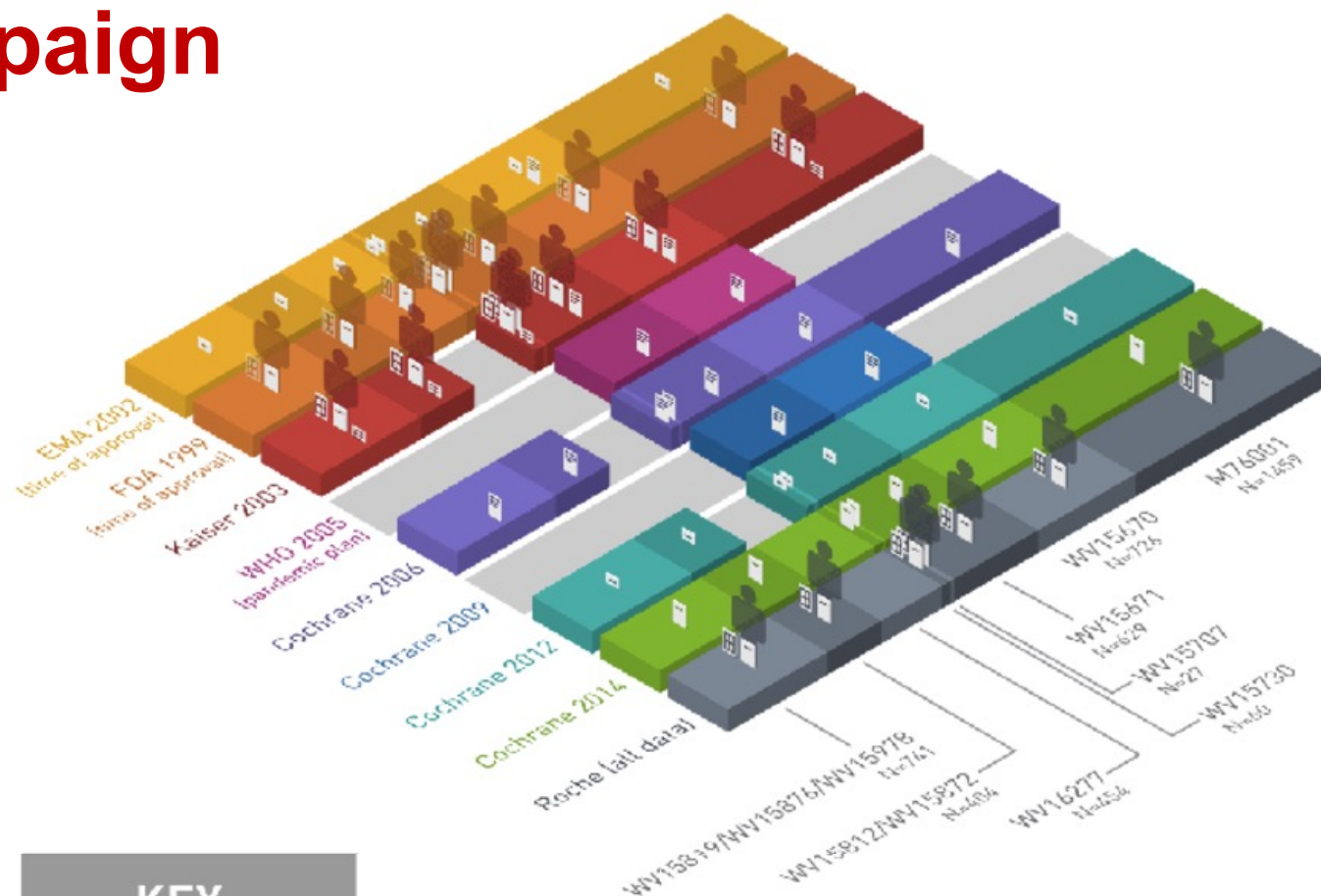
Neuraminidase inhibitors (NIs) are stockpiled and recommended by public health agencies for treating and preventing seasonal and pandemic influenza. They are used clinically worldwide.

### Objectives

To describe the potential benefits and harms of NIs for influenza in all age groups by reviewing all clinical study reports of published and unpublished randomised, placebo-controlled trials and regulatory comments.



# Tamiflu campaign



**KEY**

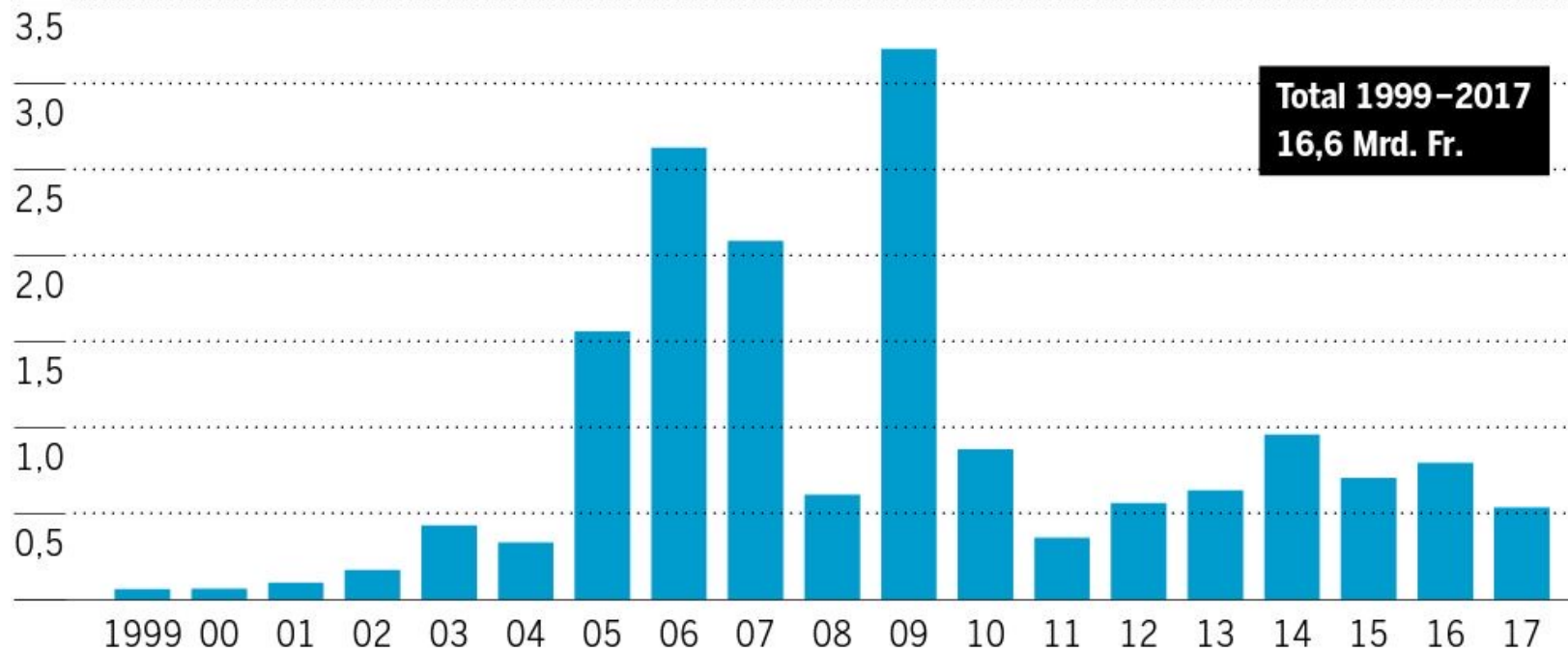
**Information types available:**

<p><b>Trials included in reviews:</b></p> <p>Width is proportional to N</p>	<p><b>Individual patient data</b></p>	<p><b>Case report forms</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Full</li> <li>Uncertain</li> </ul>	<p><b>Clinical study reports</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Full</li> <li>Partial</li> </ul>	<p><b>Publications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Journal Article</li> <li>Conference abstract</li> </ul>
---	---------------------------------------	---	--	---

[www.bmj.com/tamiflu](http://www.bmj.com/tamiflu)

# Roche macht immer noch gute Umsätze mit Tamiflu

Umsatz Tamiflu, in Milliarden Franken



Grafik niz / Quelle: Roche

**Staatliche  
Vorratshaltung !**

# Was sind die Folgen ?

- Wirksamkeit & Schaden von Interventionen bleiben unklar
- Verschwendung öffentlicher Gelder für möglicherweise unwirksame bzw. schädliche Wirkstoffe
- Bereitschaft von Patient\*innen zur Studienteilnahme wird missbraucht
- Forschungsgelder werden womöglich falsch eingesetzt → Verlangsamung des wiss. Fortschritts



# Big Pharma ist nicht an allem schuld

Empirische Studien zeigen, dass Registrierung, Publikation und Berichtsqualität von industrie-gesponsorten Trials meist besser ist als die von Trials aus der akademischen Forschung



Credit: Jukka Niittymaa - Pixabay

# Industry- vs. investigator-sponsored trials

Table 2. Registration, completion, and publication status of RCTs approved by research ethics committees in 2012.

	Industry-sponsored RCTs (n = 179) N (% , 95% CI)	Investigator-sponsored RCTs (n = 147) N (% , 95% CI)	All RCTs (n = 326) N (% , 95% CI)
<b>Registration status</b>			
Registered	175 (97.8%, 94.4%–99.4%)	132 (89.8%, 83.7%–94.2%)	307 (94.2%, 91.0%–96.5%)
Prospectively registered	164 (91.6%, 86.6%–95.2%)	110 (74.8%, 67.0%–81.6%)	274 (84.0%, 79.6%–87.9%)
Retrospectively registered	10 (5.6%, 2.7%–10.0%)	22 (15.0%, 9.6%–21.8%)	33 (10.1%, 7.1%–13.9%)
Not registered	4 (2.2%, 0.6%–5.6%)	15 (10.2%, 5.8%–16.3%)	19 (5.9%, 3.5%–9.0%)
<b>Completion status</b>			
Completed	119 (66.5%, 59.1%–73.3%)	84 (57.1%, 48.7%–65.3%)	203 (62.3%, 56.8%–67.6%)
Discontinued	57 (31.8%, 25.1%–39.2%)	41 (27.9%, 20.8%–35.9%)	98 (30.1%, 25.1%–35.4%)
Unclear	3 (1.7%, 0.3%–4.8%)	22 (15.0%, 9.6%–21.8%)	25 (7.7%, 5.0%–11.1%)
<b>Results availability</b>			
Peer-reviewed publication	146 (81.6%, 75.1%–87.0%)	110 (74.8%, 67.0%–81.6%)	256 (78.5%, 73.7%–82.8%)
In clinical trial registry	150 (83.8%, 77.6%–88.9%)	23 (15.7%, 10.2%–22.5%)	173 (53.1%, 47.5%–58.6%)
As peer-reviewed publication and in clinical trial register	124 (69.3%, 62.0%–75.9%)	21 (14.3%, 9.1%–21.0%)	145 (44.5%, 39.0%–50.1%)
Results not available (neither as publication nor in clinical trial register)	7 (3.9%, 1.6%–7.9%)	35 (23.8%, 17.2%–31.5%)	42 (12.9%, 9.4%–17.0%)
<b>Neither registered nor published</b>	3 (1.7%, 0.3%–4.8%)	12 (8.2%, 4.3%–13.8%)	15 (4.6%, 2.6%–7.5%)
<b>Not published in journal but registered<sup>a</sup></b>	30/33 (90.9%, 75.7%–98.1%)	25/37 (67.6%, 50.2%–82.0%)	55/70 (78.6%, 67.1%–87.5%)
<b>Not published in journal but results available in registry<sup>a</sup></b>	26/33 (78.8%, 61.1%–91.0%)	2/37 (5.4%, 0.7%–18.2%)	28/70 (40.0%, 28.5%–52.4%)

<sup>a</sup>Only a subsample of 70 unpublished trials considered.

CI, confidence interval; RCT, randomized clinical trial.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003980.t002>

# Übersicht

**1 Problem(e)**

**2 Lösungsansätze**

**3 Wie weiter ?**

# 5 Kernforderungen

- 1. Registrierung von Studien:** Sämtliche klinischen Studien sollten in einem der 17 von der WHO zugelassenen Studienregister registriert werden, bevor der erste Teilnehmer rekrutiert wird.
- 2. Veröffentlichung der zusammenfassenden Ergebnisse:** Zusammenfassende Ergebnisse für alle klinischen Studien sollten in den Registern veröffentlicht werden, in denen sie ursprünglich registriert wurden, und zwar innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Studie.
- 3. Vollständige Studienberichte:** Alle Informationen, die für die Interpretation der Ergebnisse einer Studie relevant sind, sollten proaktiv veröffentlicht und der wissenschaftlichen Gemeinschaft zur Verfügung gestellt werden. Diese Informationen umfassen das ursprüngliche Studienprotokoll, einen vordefinierten statistischen Analyseplan, Fallberichtformulare und klinische Studienberichte.
- 4. Wissenschaftliche Publikation:** Die Ergebnisse sämtlicher klinischen Studien sollten in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlicht oder in entsprechenden Studienregistern oder Datenbanken (vorzugsweise beides) frei verfügbar gemacht werden.
- 5. Veröffentlichung der Daten individueller Teilnehmer:** Rahmenbedingungen, Standards, Richtlinien und Rechtsvorschriften, die eine effektive und sorgsame Veröffentlichung der Daten individueller Teilnehmer ermöglichen, sollten eingerichtet werden.

**TRANSPARENZ  
STUDIEN**

EIN LEITFADEN FÜR  
ENTSCHEIDUNGSTRÄGER

# 1. Prospektive Registrierung

## Vorteile:

- Trials können nicht mehr “von der Bildfläche verschwinden”
- Verhindert, dass wesentliche Elemente der Studienmethoden nachträglich geändert werden (z.B. Definition primärer Endpunkte)
- Information aus einer Quelle



# 1. Prospektive Registrierung

**Seit Deklaration von Helsinki von 2013 sogar verpflichtend (Artikel 35):**

*“Jedes Forschungsvorhaben, an dem Versuchspersonen beteiligt sind, ist vor der Rekrutierung der ersten Versuchsperson in einer öffentlich zugänglichen Datenbank zu registrieren.”*

## 2. Studienergebnisse in Registern

### **EU: Direktive von 2014:**

- Für jede klinische Studie im EU Clinical Trial Register (EudraCT bzw. neu CTIS) müssen Ergebnisse 12 Monate nach Abschluss eingetragen werden
- Institutionen (= akad. Zentren) sind für Compliance verantwortlich

### **USA: FDA Amendments Act (2007) mit 'Final Rule' (2016)**

## 2. Studienergebnisse in Registern

Durchsetzung (Enforcement) der vorhandenen Policies:

- Verantwortlichkeit klar definieren
- Audits & Sanktionen
- Konkrete Unterstützung der Forscher\*innen

THE LANCET

ARTICLES | VOLUME 395, ISSUE 10221, P361-369, FEBRUARY 01, 2020

Compliance with legal requirements for ClinicalTrials.gov: a cohort study

Nicholas J DeVito, MPH • Seb Bacon, BA • Ben Goldacre

Published: January 17, 2020 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30105-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30105-7)

THE LANCET

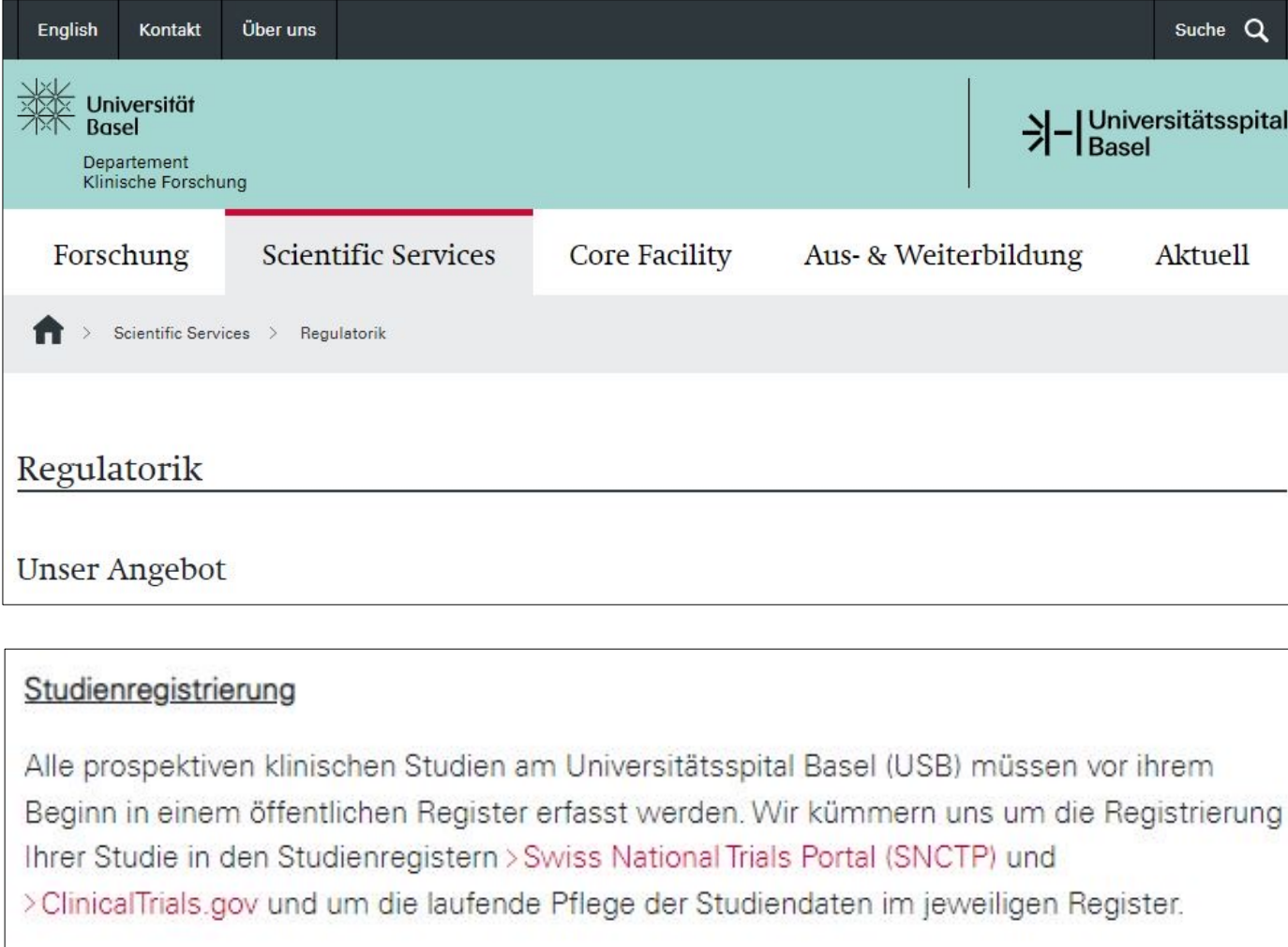
COMMENT | VOLUME 395, ISSUE 10221, P316-317, FEBRUARY 01, 2020

Trial results reporting: FDA Amendments Act Final Rule needs enforcement

Erik von Elm ✉ • Joerg J Meerpohl

Published: January 17, 2020 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30105-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30105-7)

# Beispiel: DKF Universität Basel



The screenshot shows the website interface for the Department of Clinical Research at the University of Basel. The top navigation bar includes 'English', 'Kontakt', 'Über uns', and a search icon. The main header features the logos for 'Universität Basel' and 'Universitätsspital Basel'. A secondary navigation bar contains 'Forschung', 'Scientific Services', 'Core Facility', 'Aus- & Weiterbildung', and 'Aktuell'. Below this is a breadcrumb trail: 'Home > Scientific Services > Regulatorik'. The main content area is titled 'Regulatorik' and contains the section 'Unser Angebot'.

**Regulatorik**

Unser Angebot

**Studienregistrierung**

Alle prospektiven klinischen Studien am Universitätsspital Basel (USB) müssen vor ihrem Beginn in einem öffentlichen Register erfasst werden. Wir kümmern uns um die Registrierung Ihrer Studie in den Studienregistern > [Swiss National Trials Portal \(SNCTP\)](#) und > [ClinicalTrials.gov](#) und um die laufende Pflege der Studiendaten im jeweiligen Register.



Sponsor name	Trials on EUCTR	Trials due to report results	% Reported	Trials with inconsistent data
Medical University of Vienna	424	240	95.0%	33
Radboud University Medical Centre	256	68	48.5%	38
Erasmus University	230	11	72.7%	30
University of Amsterdam	216	19	42.1%	29
Aarhus University	212	104	60.6%	9
Agostino Gemelli University Polyclinic	193	13	7.7%	109
VU University Medical Centre	182	25	40.0%	17
University of Groningen	176	10	50.0%	11
Utrecht University	170	21	42.9%	42
Leiden University	169	10	50.0%	15
University College London	163	90	95.6%	5
Ghent University	147	56	57.1%	42
University of Oxford	146	86	96.5%	0
Karolinska University Hospital	137	21	33.3%	12
Medical University of Graz	134	70	80.0%	8
Helsinki University	128	24	45.8%	9

<https://eu.trialstracker.net/> (Mai 2022)

# Übersicht

**1 Problem(e)**

**2 Lösungsansätze**

**3 Wie weiter ?**

# Aktuelle COVID-19 Forschung

- **Was wurde während der Pandemie besser gemacht als vorher?**
  - Transparenz & Koordination bei Vaccine Trials
  - Schnellere Verfügbarkeit von Studienresultaten
- **Was lief (wieder) schief ?**
  - Studienregister (inkl. WHO ICTRP) mit ungenügenden Infrastrukturen / Ressourcen
  - Massiver Research Waste durch viele kleine Trials zur Prüfung vorhandener Wirkstoffe (z.B. Hydroxychloroquin)
  - Aushebelung der Qualitätskontrollen (u.a. Peer-Review) durch Pre-Print Publikationen & Press Releases
  - Ungleiche Verteilung von Forschungsmitteln



**REPORT**

# COVID-19 **CLINICAL TRIAL** INTEGRITY

Impact on global health and the future European regulatory agenda



**REPORT**

# COVID-19 **CLINICAL TRIAL** INTEGRITY

Impact on global health and the future European regulatory agenda

**Till Bruckner, PhD**  
Founder, TranspariMED

**Jaume Vidal**  
Senior Policy Advisor, Health Action International

For correspondence: [jaume@haiweb.org](mailto:jaume@haiweb.org)

May 2022

**Acknowledgements**  
With thanks to Tim Reed and Alex Lawrence for their review of this report.



**Publisher**  
Health Action International  
Overtoom 60 (2) | 1054 HK Amsterdam  
The Netherlands  
+31 (0) 20 412 4523

**Copyright**  
This report is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International Licence. View a copy of this licence at [www.creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0](http://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0).

**HAIWEB.ORG**



# Internationale Policies...



World Health  
Organization

SEVENTY-FIFTH WORLD HEALTH ASSEMBLY  
Agenda item 16.2

A75/A/CONF./9  
24 May 2022

## **Strengthening clinical trials<sup>1</sup> to provide high-quality evidence on health interventions and to improve research quality and coordination**

**Draft resolution proposed by Argentina, Peru,  
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland**

The Seventy-fifth World Health Assembly,

(PP1) Recalling resolutions WHA58.34 (2005) acknowledging that high-quality, ethical research, and the generation and application of knowledge, are critical in achieving internationally agreed health-related development goals, WHA63.21 (2010) outlining the World Health Organization's role and responsibilities in health research, WHA66.22 (2013) and WHA69.23 (2016) on the follow-up of the report of the Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination, WHA67.20 (2014) on regulatory system strengthening for medical products, WHA67.23 (2014) on health intervention and technology assessment in support of universal health coverage, WHA74.6 (2021) on strengthening local production of medicines and other health technologies to improve access, and WHA74.7 (2021) on strengthening WHO preparedness for and response to health emergencies, which notes the importance of basic and clinical research and recognizes the critical role of international collaboration in research and development, including in multi-country clinical and vaccine trials, as well as rapid diagnostics test and assay development, while acknowledging the need for further rigorous scientific evidence;

(PP2) Noting the recommendations made by the Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response in their review "COVID-19: Make it the Last Pandemic"<sup>2</sup> relating to health research and development, including clinical trials;

# ...aber konkrete Umsetzung auf nationaler / institutioneller Ebene

+ AllTrials

What can I do to  
help to fix medicine?



If I am a...



Patient group



Trial participant



Doctor or  
medical student



Academic or  
researcher



University or  
research institution



Learned or  
professional society



Scholarly publisher or  
journal



Shareholder or  
investor



Pharmaceutical  
company



Non-commercial  
trial funder



Medicines  
regulator



Ethics  
regulator



Health technology  
assessment agency

# Trial Results Reporting

## ... or Non-Reporting ?

D|A|CH Symposium für klinische Prüfungen

Salzburg, 31. Mai 2022

***Dr. med. Erik von Elm, MSc FMH***

*Cochrane Schweiz*

*Centre universitaire de médecine générale et santé publique (Unisanté)*

*Lausanne / Schweiz*

*erik.vonelm@unisante.ch*



**unisanté**

Centre universitaire  
de médecine générale  
et santé publique · Lausanne

**@CochraneSuisse**