

## Manipulatie van klinische studies: twee voorbeelden onder de loep van het BMJ

Het *British Medical Journal* onthult tekortkomingen in de studies over ticagrelor. Is klinische transparantie een illusie?

### Kernboodschappen

- Een onderzoek van het *British Medical Journal* (BMJ) bracht **ernstige onregelmatigheden** aan het licht in de klinische studies die ten grondslag lagen aan de vergunning voor het in de handel brengen (VHB) van ticagrelor.
- De tekortkomingen betreffen verschillende aspecten: de methodologie, de rol van de onderzoekers en de uitvoering van de studies.
- Dit is helaas geen op zichzelf staand geval. Het BCFI benadrukt het belang van transparantie bij klinische studies.

### Inleiding

Klinische studies, en dan vooral gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), vormen de basis van *evidence-based medicine* (EBM). Transparantie en betrouwbaarheid zijn dus van essentieel belang.

### Het geval van ticagrelor

Sinds enkele maanden zijn er verschillende generieken op de markt van **ticagrelor**, een antiaggregans dat veel wordt voorgeschreven bij acuut coronair syndroom. Naar aanleiding daarvan onderzocht het *BMJ* nog eens de oorspronkelijk wetenschappelijke gegevens die de VHB ondersteunden. Het onderzoek van het BMJ bracht **ernstige onregelmatigheden** aan het licht in de studies ter ondersteuning van de vergunning, die allemaal door de fabrikant werden gesponsord. In een artikel van het *BMJ* dat in december 2024<sup>1</sup> verscheen, sprak een senior editor van het BMJ **ernstige bezorgdheid** uit over de integriteit van de gegevens van de PLATO-studie<sup>2</sup>. PLATO is de pivotale fase 3-studie die heeft geleid tot de VHB brengen van ticagrelor. Ze werd gepubliceerd in 2009 in het *New England Journal of Medicine* (NEJM) (zie Folia juli 2012).

In een *BMJ*-artikel van juni 2025<sup>3</sup> uit dezelfde senior editor van BMJ bezorgdheid over de integriteit van twee andere studies met ticagrelor. Het gaat om de ONSET/OFFSET-studie en de RESPOND-studie waarin het inhiberend effect van ticagrelor op de bloedplaatjesaggregatie werd onderzocht. Deze studies werden in 2009 resp. 2010 gepubliceerd in *Circulation*.

Het *BMJ* stelde in die studies verschillende tekortkomingen vast:

- **Problemen met betrekking tot de onderzoekers:** een onderzoeker die actief meewerkte aan de studie werd nooit als auteur vermeld, terwijl een andere, die nochtans wél als auteur werd vermeld, aan het BMJ verklaarde dat hij niet aan de studie had deelgenomen. De meeste onderzoekers, onder wie de hoofdonderzoeker, waren niet bereikbaar of weigerden een interview. Verschillende auteurs hadden bovendien nog geen eerdere ervaring met studies over de bloedplaatjesfunctie.
- **Methodologische problemen:** slecht gerapporteerde resultaten, ontbrekende of incoherente gegevens, eindpunten die werden gewijzigd zonder verklaring en niet-transparante statistische aanpassingen.
- **Problemen met de uitvoering van de proeven:** zeer veeleisend protocol (tot zes bloedafnames in acht uur tijd, dat is meer dan 400 ml bloed per patiënt gedurende de hele studie), moeilijke rekrutering, basismetingen die soms niet werden uitgevoerd en ongerechtvaardigde uitsluitingen.

### Transparantie van onderzoeksgegevens: het voorbeeld van de neuraminidase-inhibitoren

Het belang van transparantie wordt geïllustreerd door studies over neuraminidase-inhibitoren. Een in *The Lancet Respiratory Medicine* gepubliceerde meta-analyse die gunstig was voor die antivirale middelen, werd in 2014 door het **British Medical Journal** betwist vanwege haar methodologische beperkingen. Een Cochrane-review op basis van alle ruwe gegevens van gerandomiseerde studies, die na jarenlange druk eindelijk openbaar werden gemaakt, vond geen effect op de mortaliteit en toonde aan dat de voordelen van de antivirale middelen waren overschat (zie Actualiteiten april 2014 en Folia juli 2014).

## Het BCFI benadrukt het belang van transparantie

Het BCFI benadrukt dat **transparantie** belangrijk is bij klinische studies.

- Het is belangrijk dat **alle gegevens** van het onderzoek beschikbaar worden gesteld, zodat onafhankelijke organisaties die kunnen onderzoeken. EBM vereist uiteraard dat de onderzoeksgegevens van gerandomiseerde gecontroleerde studies (en van andere studies) volledig en transparant worden gepubliceerd.
- Verder moeten tijdschriften de juistheid bewaken van de gegevens die ze publiceren, omdat het voor lezers onmogelijk is om de oorspronkelijke data te raadplegen.
- Toegang tot de gegevens is ook belangrijk voor de patiënten die belangeloos deelnemen aan klinische studies.

In 2020 nam het Hof van Justitie van de Europese Unie een beslissing die de **transparantie** van klinische onderzoeksrapporten moest **garanderen**. Het Hof oordeelde dat voor verslagen van klinische onderzoeken (*clinical study reports*) geen "algemeen vermoeden van vertrouwelijkheid" geldt, en dat burgers het recht hebben op vrije toegang tot deze documenten. Die verslagen kunnen dus worden geraadpleegd op de **website van het EMA** en bevatten informatie over de klinische studies die door de fabrikant werden ingediend in het kader van de vergunningsaanvraag voor nieuwe geneesmiddelen (zie Folia maart 2020).

## Over welke specialiteiten gaat het?

- Ticagrelor: Brilique®, Ticagrelor(e) (zie Repertorium).

## Bronnen

- 1 Doshi, Peter. Doubts over landmark heart drug trial: ticagrelor PLATO study. *bmj*, 2024, vol. 387.
- 2 Wallentin, Lars, et al. "Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes." *New England Journal of Medicine* 361.11 (2009): 1045-1057.
- 3 Doshi, Peter. Ticagrelor doubts: inaccuracies uncovered in key studies for AstraZeneca's billion dollar drug. *BMJ*, 2025, vol. 389.

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

**Hoofredactie:** (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

**Verantwoordelijke uitgever:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.