

# Billig men problematisk outsourcing

**Multinationale medicinalsekskaber outsourcer i stigende grad forsøg til udviklingslande – Patientpotentialet er enormt, og omkostningerne langt lavere i f.eks. Indien, Kina og Afrika – Men virksomhederne kritiseres for at bruge uetiske metoder i udviklingslandene, som aldrig ville gå i Vesten**

DET ER BILLIGT, og der er masser af mennesker at tage af. Verdens største medicinalvirksomheder outsourcer flere og flere kliniske forsøg til udviklingslande. I jagten på den næste blockbustermedicin er tilskyndelsen til at minimere omkostningerne stor, og udviklingslandene byder på billig arbejdskraft, en tendens til slappere kontrol og – ikke mindst – rigelig adgang til villige og billige forsøgspatienter. Men medaljen har en bagside. Den måde, som forsøgene udføres på, møder i stigende grad kritik.

En rapport fra den hollandske, uafhængige organisation Centre for Research on Multinational Corporations (SOMO) har samlet 22 forsøg blandt patienter i udviklingslande, som ifølge forfatterne overtræder Helsinki-deklarationens retningslinjer om etiske normer for humane forsøg. Overtrædelserne svinger fra, at forsøgspersonerne ikke får at vide, at de er med i et eksperiment, til at de får placebo for at bevise, at lægemidlet er bedre end ingenting, selvom det etisk forsvarlige er at måle nye mediciner mod den bedste, gængse standardbehandling, der er til rådighed. Se også tekstboks om Novo Nordisk.

Rapporten fastslår, at ingen kender omfanget af uetiske forsøg, men at det ser ud til, at der eksisterer nogle underliggende strukturelle problemer ved globaliseringen af medicinsk forskning og udvikling. Forsøgene, som bliver udført af medicinalvirksomhederne selv eller de farmaceutiske forskningsvirksomheder, som arbejder for *Big Pharma*, er ofte ikke kontrolleret tilstrækkeligt af de lokale myndigheder, og myndighederne har en tendens til at vende det blinde øje til, når f.eks. medierne afslører uetiske forsøg.

“Det faktum, at offshoring af kliniske forsøg til lande med lave omkostninger er vokset så enormt i de seneste år, mens kapaciteten for etisk kontrol af forsøgene er utilstrækkelige til at matche denne vækst, gør det sandsynligt at antage, at problemet med uetiske forsøg vokser i udviklingslandene, men det er meget svært at undersøge det,” siger seniorforsker Irene Schipper, SOMO.

Og de multinationale medicinalfirmaer outsourcer i stigende grad klinisk forskning til udviklingslandene. For eksempel udfører GlaxoSmithKline og Merck allerede mellem 30 og 50 pct. af deres forsøg uden for den vestlige verden. Og planen er, at den andel skal vokse. En analyse fra konsulentvirksomheden Bain & Company viser, at indiske forskningsvirksomheder øgede deres indtægter fra outsourcete kliniske forsøg fra 30 millioner dollar i 2001 til 122 millioner dollar i 2003 – en vækst på 400 pct. Tilsvarende er antallet af forsøg på amerikansk jord faldet med 11 pct. i den samme periode.

Læger uden Grænser, der opererer i nogle af verdens fattigste lande, finder udviklingen bekymrende: “Der testes nogle gange præparater, der potentielt kan være så aggressive, at folk risikere at miste livet,” siger organisationens danske formand Søren Brix Christensen og peger på, at det i de tilfælde er nødvendigt med understøttende medicin, men det tilbud er sjældent i udviklingslandene.

Søren Brix Christensen fremhæver også det problematiske i at teste medicin på en befolkning, der sandsynligvis aldrig får råd til selv at købe medicinen: “Det belaster det lokale sundhedsvæsen, der i forvejen er presset.”

Andre kritikere argumenterer med, at det er

.....  
**Et strukturelt problem**

**Medicinalsekskaber outsourcer i stigende grad kliniske forsøg til udviklingslandene ...**

**... men der har ikke været den samme vækst i kontrolberedskabet.**

## MM | Smæk til Novo Nordisk

Novo Nordisk får både direkte og indirekte kritik i en rapport om uetiske forsøg fra den hollandske organisation SOMO. Novo, som er kendt for sit gode image i branchen, bliver kritiseret for at have iværksat et forsøg på mennesker, før den eksperimentelle medicin var fuldt ud testet på dyr. Samtidig får et forsøgscenter, som Novo Nordisk har brugt, kritik for at overtræde basale etiske retningslinjer. Nedenunder følger en kort gennemgang af de to kritikpunkter:

Da Novo Nordisk i 2002 stoppede forsøg med et insulinprodukt, lød forklaringen, at et antal mus og rotter udviklede kræft i urinblæren. Samtidig havde firmaet testet medicinen på 130 mennesker fra otte forsøgscentre i Indien, hvoraf halvdelen af personerne fik det eksperimentelle insulinprodukt. I modsætning til EU og USA kræver indiske regler ifølge den hollandske rapport, at resultaterne om toksiciteten af medicin til kroniske sygdomme skal ligge klar, før man påbegynder forsøg på mennesker. Novo Nordisk kalder kritikken uberettiget. Kommunikationschef Mike Rulis henviser over for Ugebrevet Mandag Morgen til virksomhedens *standard operation procedures*, som gælder i alle lande, og som afspejler kravene i Helsinkideklarationen. Ifølge Rulis blev al tilgængelig klinisk og ikke-klinisk dokumentation sendt til sundhedsmyndighederne og de etiske komiteer i samtlige lande, hvorfra patienterne deltog. Efterfølgende viste et klinisk *follow up*-studie ingen sammenhæng mellem insulinproduktet og kræft i forsøgspatienterne.

Den amerikanske virksomhed SFBC, som Novo Nordisk har brugt til at udføre forsøg for sig, får også kritik i den hollandske rapport. Bloomberg Magazine dokumenterede i december 2005, at forsøgspersonerne – fattige latinamerikanske immigranter – på SFBCs testcenter i Miami ikke havde været fuldt informerede om forsøgenes risici; at informationen omkring informeret samtykke ikke var foregået korrekt, og at forsøgspersonerne deltog i flere forsøg på samme tid, hvilket ikke er lovligt. Novo Nordisk har fået forsøg udført på testcentret i det tidsrum, hvor problemerne angiveligt er forekommet, men virksomheden har ingen grund til tro, at deres forsøg ikke blev kørt i henhold til alle relevante krav for god klinisk standard, siger Mike Rulis og henviser til to kontroller af SFBC i Miami. "Auditøren fandt ingen graverende fejl og mangler, som kunne tænkes at kompromittere kvaliteten af forsøget eller standarderne for god klinisk praksis i øvrigt," siger Mike Rulis.

uetisk at benytte udviklingslandene som undersøgelsessted for forsøg med lægemidler, der aldrig vil have et marked i de pågældende lande.

### Behandlingsnaive patienter

Set med medicinalindustriens øjne er der masser af logiske grunde til at vælge et land som f.eks. Indien til at foretage sine forsøg i:

- **PATIENTPOTENTIALET.** En milliard menneskekroppe, der er stort set uberørte af medicin, så virkningen af et præparat i et forsøg slår fuldt igennem. Det er såkaldt *treatment naive patients*, som er blevet svære at finde i vestlige lande, hvor folk fra barnsben er blevet vænnet til diverse medikamenter. En milliard mennesker, der lider af en myriade af sygdomme, fra tropiske infektioner til hiv, kræft og psykiske sygdomme.

- **BESPARELSESPOTENTIALET.** Læger, der stort set alle taler engelsk, og hvoraf mange har taget deres videregående uddannelse i Storbritannien eller USA, men hvis løn er væsentligt lavere end i Vesten. Hospitaler og såkaldte Contract Research Organizations (CROer) med forskningsfaciliteter af høj standard, men dog med så meget billigere laboratoriarbejdskraft og infrastruktur, at udgifterne ved et klinisk forsøg kan reduceres op mod 60 pct.

"Forsøgene bliver udført i disse lande for at reducere udgifterne, og fordi det er muligt at finde veluddannede forskere, som kan sikre en god kvalitet i forskningen. Og faktisk kan det faktisk, at flere og flere forsøg udføres i disse lande, kun hjælpe med at højne den generelle sundhedstilstand. Ved at udviklingslandene er værter for disse forsøg, kan de øge deres videnskabelige og tekniske ekspertise," siger Christophe de Callataÿ, kommunikationsdirektør i den europæiske lægemiddelindustriforening, EFPIA.

Hvor udflytningen af forskningsopgaver hidtil primært har handlet om at mindske de høje omkostninger forbundet med at gennemføre kontrollerede kliniske forsøg, drives udviklingen i dag også af strategiske interesser. Medicinalvirksomheder vil ikke længere selv kontrollere og stå for samtlige led i udviklingen af et præparat fra plexiskål til patient. De slår sig i stigende grad sammen med alliancepartnere, der kan hjælpe dem med at udfylde nøgleområder i denne udvikling. Dermed kan virksomheden også sprede risikoen på flere deltage-

re. Det er en arbejdsdeling med flere fordele. Ved at lade CROerne udføre de kliniske forsøg, kan medicinalsekskaberne bedre holde eventuelt problematiske metoder ud i strakt arm. CROer udfører forskning, herunder bl.a. design af protokoller, monitorering af forsøg, udførelse af forsøg, evaluering, afrapportering og udfærdigelse af materiale til godkendende myndigheder.

Men myndighederne i flere udviklingslande er i bedste fald passive, hvad angår kontrollen af forsøgene. I et udkast til en rapport fra the National Bioethics Advisory Commission, som rådgiver den amerikanske regering om etiske spørgsmål i biomedicin, fremgår det, at en fjerdedel af alle kliniske forsøg, som blev udført i udviklingslande, på intet tidspunkt røg igennem en systematisk etisk kontrol.

Netop kontrollen er et af de helt store problemer ved medicinske forsøg i udviklingslande-

**Medicinalindustriens outsourcing af forsøg drives af strategiske interesser – og økonomiske.**

ne. For selvom der er mere end en halv million praktiserende læger i f.eks. Indien, er færre end 200 af dem trænet i god klinisk praksis. Og af Indiens 14.000 hospitaler har rundt regnet 150 udstyret til at gennemføre kliniske forsøg og mindre end et dusin patologilaboratorier kan leve op til kriterierne for god laboratoriumpraksis. Det betyder, at medicinalsselskaber, som outsourcinger til udviklingslande, kan få svært ved at sikre, at deres forsøg lever op til internationale standarder og regler.

“Den største bekymring omkring kliniske forsøg i Indien (...) er ulovlige og uetiske forsøg.” Dette nødråb kommer fra indiske læger, der forsøger at rejse den bioetiske diskussion i Vesten. I *New England Journal of Medicine* nævner lægerne, hvordan vestlige farmaceutiske virksomheder

er blevet kendt for at tilbyde analfabeter mere om måneden ved at være med i et forsøg, end de kan tjene på at arbejde. De indiske læger giver også eksempler på, hvordan forsøgspersoner lokkes ind i forsøg ved at tilbyde dem medicin, som koster mere, end de tjener på et helt år. Ligesom den omfattende analfabetisme gør det nemt at komme omkring reglerne om informeret samtykke.

### De etiske overtrædelser

“Potentialet for at misbruge forsøgspersoner i Indien virker næsten ubegrænset,” skriver forfatteren og journalisten Sonia Shah i bogen “*The Body Hunters: Testing New Drugs on the World’s Poorest Patients*”, der udkom sidste år. I bogen gennemgår den amerikanske journalist også ue-

.....  
**Billigt, men ...**

**Udgifterne til forsøg i Indien er lave, men kontrollen kan svigte.**

## MM | Fra blodforgiftning til bare forgiftning

Forsøg, som banede vejen for medicinen Xigris mod blodforgiftning, får alvorlig kritik i journalist Sonia Shahs bog “*The Body Hunters*”. Dels valgte medicinalsselskabet Eli Lilly at teste medicinen mod placebo, selvom der fandtes en behandling; dels var medicinen så dyr, at lokalbefolkningen ikke selv ville have råd til at købe den medicin, de havde lagt krop til.

Bag historien ligger to forsøg. Det første blev stoppet mindre end to år inde i forsøget, da Xigris viste sig effektiv. Medicinen havde overordnet set sænket mortalitetsraten med 6 procentpoint. Men da de amerikanske sundhedsmyndigheder Food and Drug Administration (FDA) analyserede tallene, så de, at Xigris ikke havde virket på alle patienter med alvorlig blodforgiftning hele tiden, sådan som en Eli Lilly-sponsoreret artikel i *New England Journal of Medicine* havde hævdet. Medicinen havde kun virket på halvdelen af patienterne – de mest syge.

Midtvejs gennem studiet havde firmaet rettet protokollen til. Herefter havde Eli Lilly kun omfattet “patienter af bedre kvalitet”, som en ansat fra firmaet forklarede en rådgivende komite for FDA. “Det er normalt for forsøg i intensive medicin, at man reviderer protokollen, når man er halvvejs. Man finder noget, som man ikke regnede med i begyndelsen. Vi fandt, at nogle af vores undersøgere havde inkluderet patienter, som det ikke var meningen, skulle med i forsøget. For eksempel meget syge kræftpatienter, som ville dø under alle omstændigheder. Vi ønskede ikke at forlænge deres liv, når de alligevel skulle dø – det ville have været uetisk,” siger Jörg Rustige, medicinaldirektør for Eli Lilly Critical Care i Europa.

Det viste sig, at jo mere alvorlig blodforgiftningen var, jo bedre virkede Xigris. Mindre syge patienter fik mindre gavn af Xigris. For de sygeste patienter var dødeligheden for dem på Xigris faldet med 12 pct. sammenlignet med placebo. For de knap så syge var mortalitetsraten kun faldet med 4 pct. Og for de mindre syge steg mortalitetsraten faktisk med 3 pct. Og endnu værre, disse patienter fik også de alvorlige bivirkninger i form af alvorlige blødninger i samme omfang. Det er imidlertid helt normalt, at medicin hjælper mest på de mest syge, siger Jörg Rustige fra Eli Lilly: “Du vil altid finde varierende grader af effektivitet”.

Myndighederne endte med at godkende Xigris, men begrænsede brugen til de allerdårligste patienter. Derpå iværksatte Eli Lilly et forsøg – ifølge Jörg Rustige efter befaling fra de amerikanske myndigheder. Forsøget skulle teste medicinens effekt på patienter, der var knap så syge.

Udover patienterne fra de elleve vestlige lande, der havde været med i det første forsøg, ville dette efterfølgende forsøg også inkludere patienter fra en række udviklingslande, herunder Egypten, Brasilien, Indien, Rumænien og Thailand. Forskerne ville i dette forsøg blandt andet tælle, hvor mange der døde inden for en 28-dages-periode. 17 pct. af patienter i gruppen på placebo døde. I gruppen på Xigris døde 18,5 pct. Af de patienter, som kort før behandlingen var blevet opererede og havde fået Xigris, var mortalitetsniveauet på 20,4 pct. mod kun 16,4 pct. på placebo. “Forsøget blev stoppet, efter ca. 2.600 patienter havde været med, fordi man ikke kunne se nogen forskel på behandlingerne,” siger Jörg Rustige.

Og det er dybt kritisabelt, mener Sonia Shah: “Man kunne sige, at forsøget hverken gavtede eller skadede dem. Men det resultat var ikke forudsigteligt. For før forsøget startede, pegede data på, at patienter rent faktisk ville blive skadet af medicinen,” siger hun.

Som følge af den fortsatte globalisering af medicinske forsøg og de gentagne afsløringer af uetiske forhold er der et voksende pres for en bedre regulering af denne praksis. Sonia Shah har følgende forslag:

- Et totalt stop for placebokontrollerede forsøg.
- At forsøgspersonerne bliver reelt informerede om fordele og ulemper ved den medicin, de lægger krop til.
- At deres samtykke skal være reelt. Der skal være krav om, at samtykkeerklæringerne bliver tjekket og konfirmerede af uafhængige personer.
- At forsøgspersonerne sikres adgang til den medicin, de tester, efter forsøget er slut.

.....

## Den etiske fane

**Kritikerne mener, at medicinalsekskaberne misbruger forsøgspersoner i udviklingslandene.**

tiske forsøg foretaget i Thailand og på det afrikanske kontinent. Overtrædelserne sker bl.a., fordi myndighederne ser gennem fingre med kontrollen, og fordi etiske kontrolkomiteer mange steder lader meget tilbage at ønske.

Ifølge Sonia Shah er der især tale om følgende etiske overtrædelser, når globale medicinalkoncerner tester medicin i udviklingslandene:

- **PLACEBO.** I et forsøg deles patienterne i mindst to grupper. Den ene gruppe får forsøgsmedicinen, mens den anden gruppe – kontrolgruppen – får noget andet. Hvad kontrolgruppen får, afhænger af, hvor på kloden patienterne kommer fra. Vestlige patienter får tilbudt den gængse standardbehandling, der er til rådighed på det givne tidspunkt. Patienterne i udviklingslandene får tilbudt kalktabletter – placebo. Det er uetisk, fordi de så reelt ikke bliver behandlet.
- **INFORMATION.** Forsøgspersonerne bliver ikke oplyst om, at de deltager i et forsøg, hvilket er en overtrædelse af Helsinki-deklarationens § 20.
- **ADGANG.** Medicinen er så dyr, at kun en lille elite i de lande, forsøgene foregår i, har råd til at købe dem. Kritikken lyder, at forskningen ikke er til gavn for den lokale befolkning, hvilket er en overtrædelse af Helsinki-deklarationens § 19.
- **SAMTYKKE.** Forsøgspersonerne bliver ikke tilstrækkeligt oplyst om det såkaldte informerede samtykke, hvilket er en overtrædelse af Helsinki-deklarationens § 22. Hvis et menneske skal vælge, om vedkommende vil være med i et forsøg, skal vedkommende have et reelt valg. Og valget er ikke reelt, hvis vedkommende får tilbudt ualmindelig mange penge eller medicin, vedkommende ellers ikke ville have råd til.

Derudover peger Sonia Shah på, at patienter i udviklingslandene ofte er så fattige, at forsøgene er deres eneste adgang til medicin, og at læger i udviklingslandene ender med at bruge tiden på vestlige forsøg i stedet for at helbrede syge lokalbeboere. Se også tekstboks.

Kritikpunkterne bliver afvist af Christophe de Callataÿ fra den europæiske lægemiddelindustriforening. Han henviser til, at Helsinki-deklarationens regler samt reglerne for gode kli-

niske standarder er universelle og skal følges overalt: "Et af kravene er, at kliniske forsøg skal godkendes af uafhængige etiske komiteer. Uden en godkendelse kan et forsøg ikke blive udført."

Og så understreger han, at disse forsøg jo udgør grundlaget for, om de vestlige landes myndigheder tillader medicinen at blive solgt.

"Multinationale farmaceutiske virksomheder er under stigende pres for at udføre forsøg i ikke-OECD-lande, primært for at sikre, at forsøgene dækker forskellige populationer eller forskellige sygdomme, som er sjældne i udviklingslandene. De gør det ikke for at skyde genveje i udviklingsprocessen, eftersom forsøgene har som mål at få godkendelse af myndighederne i USA, EU, Japan og andre. Derfor er forsøgene underlagt samme retningslinjer som i disse lande," siger Christophe de Callataÿ. **MM**

Nina Vinther Andersen | mm@mm.dk

### Referencer

- SOMO: "Briefing paper on ethics in clinical trials, #1: Examples of unethical trials", december 2006.
- Samiran Nundy, M. Chir og Chandra M. Gulhati: "A New Colonialism? Conducting Clinical Trials in India", New England Journal of Medicine, nr. 16, 2005.
- Sonia Shah: "The Body Hunters: Testing New Drugs on the World's Poorest Patients", The New Press, 2006.

**Medicinalindustrien mener, at de overholder de universielle regler for god etik i forsøg.**