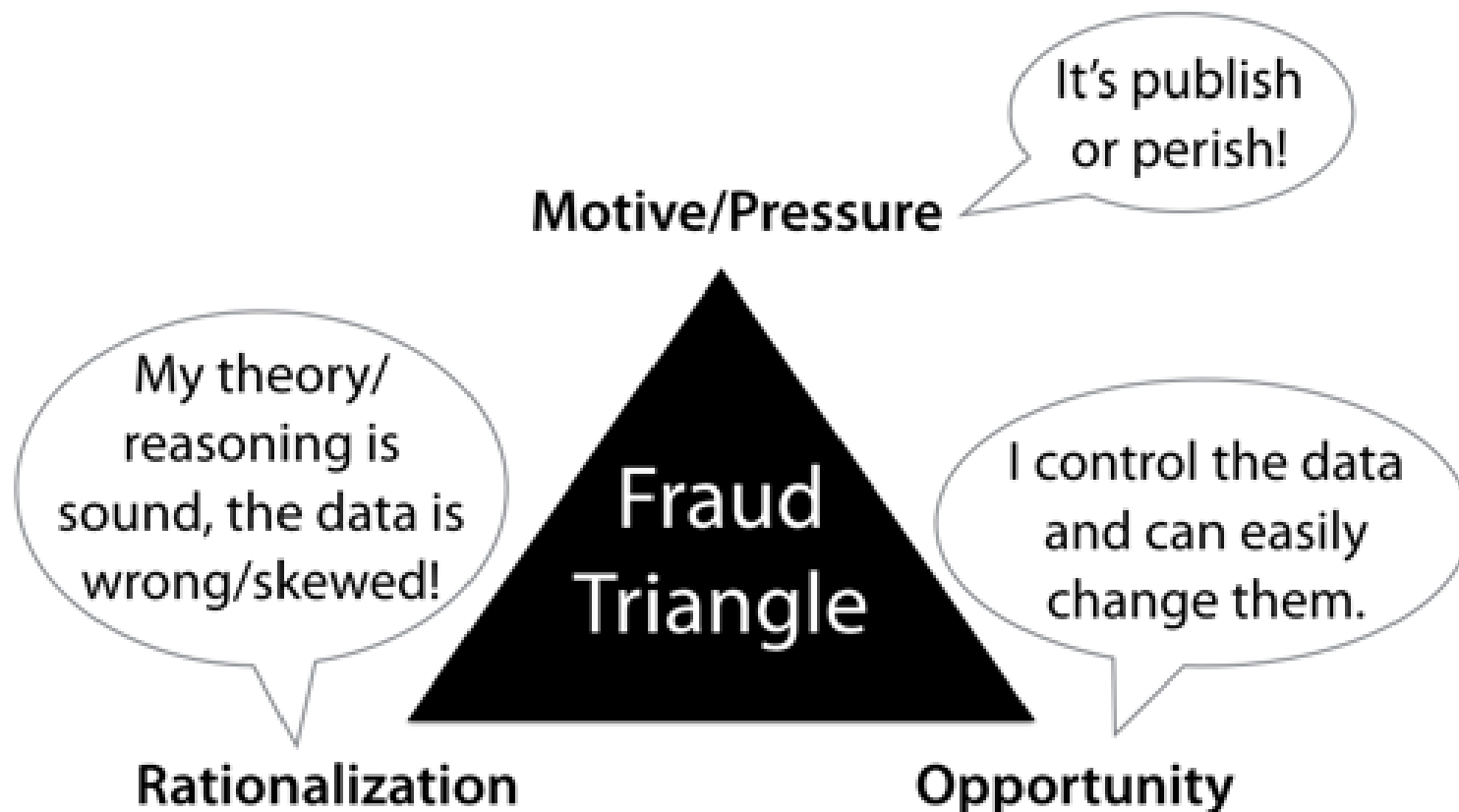


Ошибки и обман (Fraud – an another F-word)

Олег Талибов



Fraud Triangle (by Donald R. Cressey) adapted to Scientific Misconduct

Распространенность проблемы

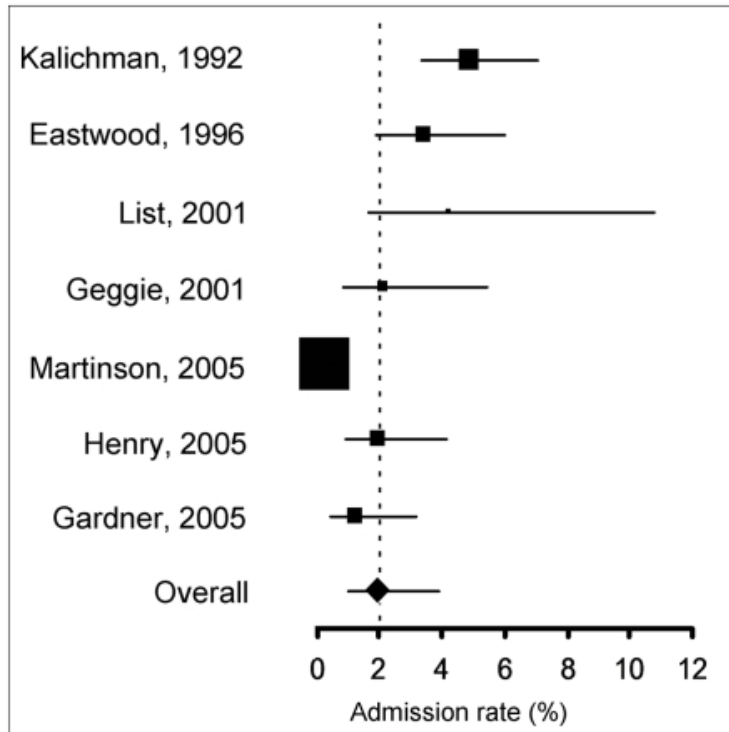
- 36% учащихся (медицинская специальность) встречались со случаями нарушений
- 15% намеренно изменяли данные, чтобы получить грант или опубликоваться¹
- Опрос биостатистиков показал, что 51% знали о поддельных данных²

¹ - Comission on Research Integrity. 1996

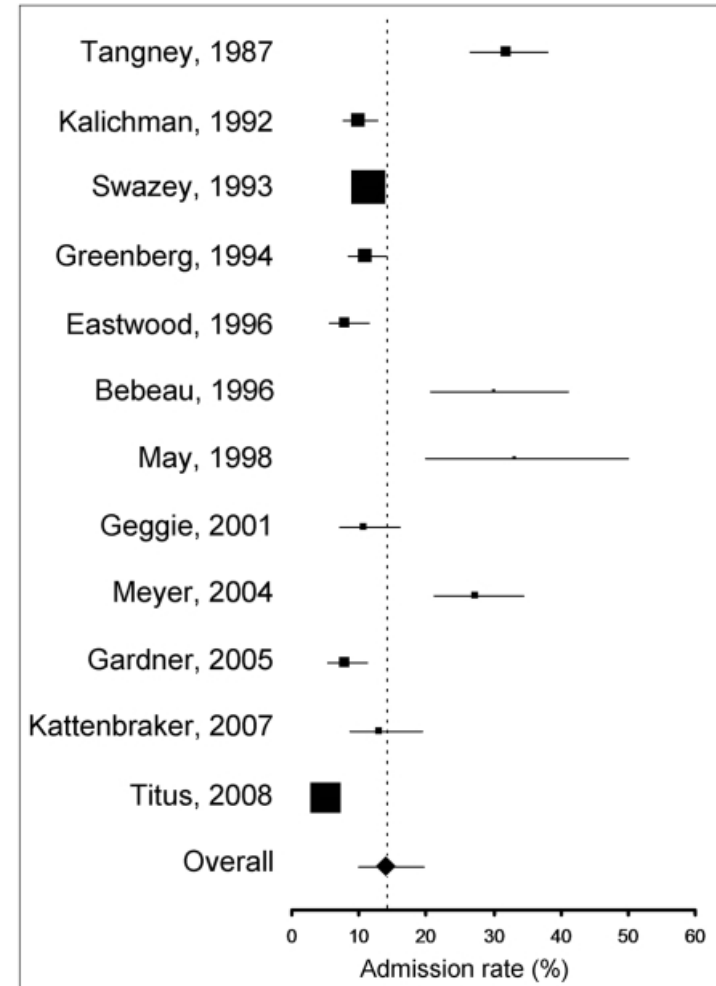
² – Ranstan M. et al., 2000

Распространенность подлога и нарушений - опросы исследователей

Fanelli, D. (2009). How Many Scientists Fabricate and Falsify Research? A Systematic Review and Meta-Analysis of Survey Data. PLoS ONE, 4(5), e5738.



В своей практике



В практике коллег

Dr Anne Kirkman Campbell Case (1)

- Кетек (телитромицин) vs Аугментин
 - внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита, острый синусит
- 24000 пациентов, 1824 сайт
- Aventis; PPD
- \$400 за пациента

(1) 407 пациентов

(2) 251 пациент

(3) 214 пациентов

Dr Anne Kirkman Campbell Case (2)

- Мониторинг PPD после набора 50 пациентов
 - Нарушений не выявлено
 - Последующие мониторинги - Ок
- Визит QA Aventis
 - Отсутствие бронхита в анамнезе у пациентов с обострением хронического бронхита
- Мониторинг lead CRA PPD (Ann Marie Cisneros)
 - Высокий темп набора (иногда более 30 пациентов в день)
 - Звонки в IVRS во внеурочные часы
 - Рандомизация пациентов при отсутствии препарата на сайте
 - Ни один из 407 пациентов не выбыл из исследования
 - Стопроцентный комплайнс

Dr Anne Kirkman Campbell Case (3)

- Один врач, три координатора, пустой офис
- Координаторы не общаются с мониторами, «испуганно смотрят на врача»
- Отсутствие работающего копира
- На время ланча мониторов просили покинуть офис

Dr Anne Kirkman Campbell Case (4)

- Многочисленные нарушения в ИС
 - Инициалы и даты рукой координаторов
 - Несоответствие подписи в ИС и подписи в форме Medicaide
- Несколько групп однофамильцев (семьи - ?)
- Визиты с по поводу других жалоб (была боль в спине – стал бронхит)
- Абсолютно разные лабораторные показатели на разных визитах
- Звонок менеджеру
- Коммуникация с IRB
- Совещание со спонсором
 - *We set up a conference call with the project manager, the QA department, some of our statisticians, and Aventis. Aventis pretty much whitewashed everything, like enrolling subjects without drug. I remember walking away from that teleconference being aghast at what I was hearing. Most sponsors would say, "this site is shut down yesterday, we are throwing out all of her data." They didn't see that as necessary at all.*

Dr Anne Kirkman Campbell Case (5)

- Инспекция FDA – высокий набор
- Передача в криминальный департамент
 - Интервьюирование субъектов исследования – только 50 признаны валидными
- 57 месяцев заключения
- \$551,257 штраф
- \$900,000 – в пользу Aventis

*'From what I observed, Dr Kirkman-Campbell
indeed had engaged in fraud. I knew it, PPD
knew it, and Aventis knew it'*

Ann Marie Cisneros

Fraud and Misconduct

(is there 'intent to cheat' or not?)

- Фабрикация данных
- Фальсификация данных
- Небрежность
- Добросовестная ошибка
- Плагиат
- Нарушения публикационной этики

Нарушения

Misconduct

- дурное поведение, проступок
- супружеская неверность
- плохое исполнение своих обязанностей;
должностное преступление

Fraud

- мошенничество, обман, махинация, очковтирательство, афера, жульничество

Причины

- Алчность
 - Всех денег не заработаешь, но надо стараться
 - Скоро придут матросы с наганами это все запретят
- Конкуренция
 - Азарт
- Давление среды
 - Финансовое
 - Профессиональное
 - Со стороны спонсора
 - Со стороны регулятора (*это не шутка!*)
- Невежество и глупость
 - Инфантильное поведение

Проблемы

- Ошибки
 - Легко выявляются и могут быть типичными
 - Причину можно проанализировать
 - Можно предотвратить (постараться предотвратить)
- Подлог
 - Трудно выявить (зависит от квалификации злоумышленника)
 - Еще труднее доказать
 - Последствия разглашения могут быть невыгодны для всех участников

Поводы для подозрений

- Одинаковость показателей
- Избыточное «здоровье» пациентов
- Отсутствие НЯ
- Визиты в выходные и праздники
- Буквальное соблюдение графика визитов
- Стандартное время визитов
- «Групповые» заходы/визиты
- Атипичное время звонков в IVRS
- Разброс лабораторных показателей
- 100% комплайнс
- Переносы и откладывание сроков мониторинга

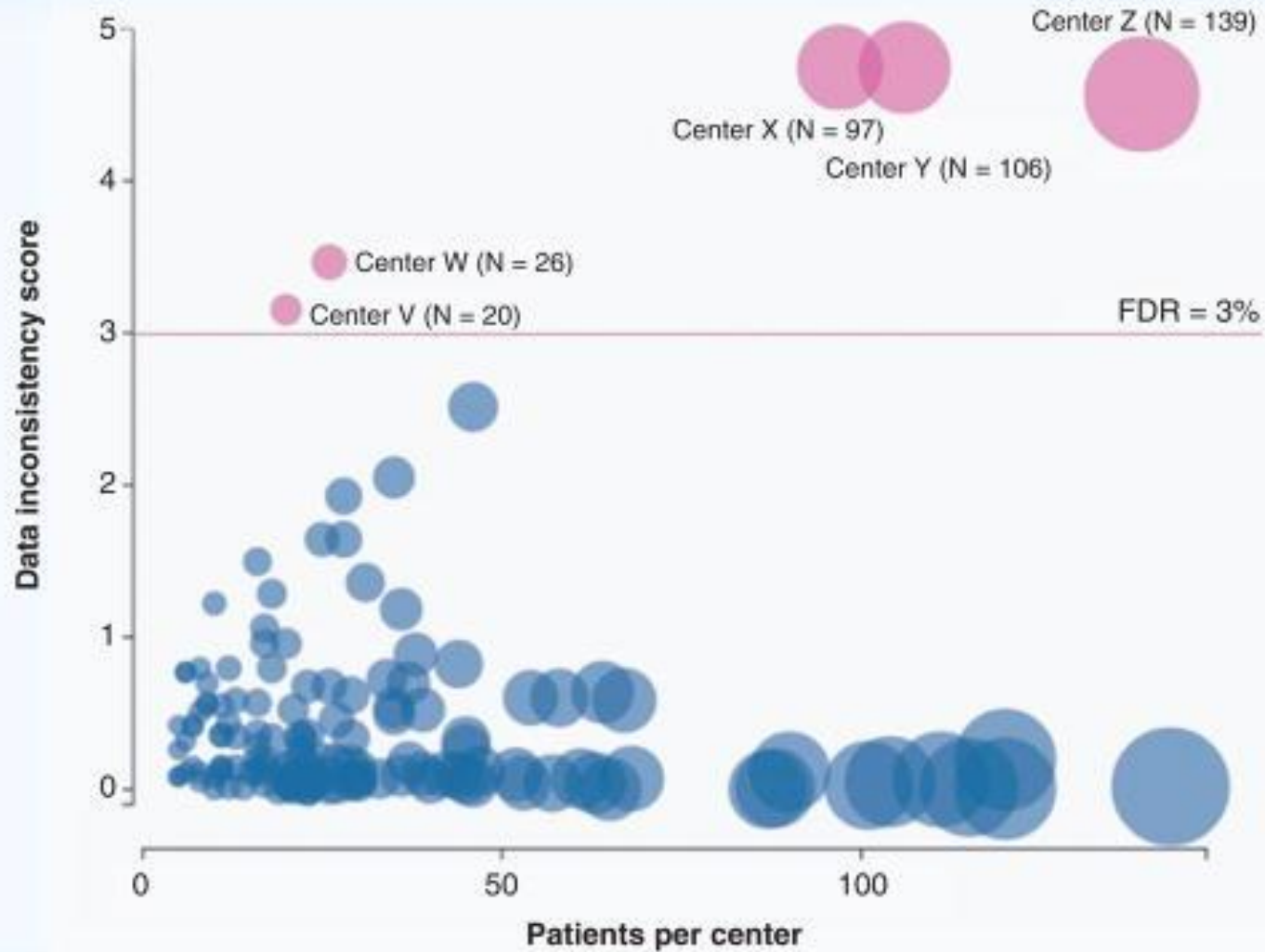
Поводы для подозрений

- «Странные» данные
- Особенности распределения
 - Отклонение от закона Бенфорда
 - «Привычные сочетания»
 - Случайное распределение
 - Отклонения от распределения в выборке
- Несоответствие циркадным ритмам

Расследование

- Статистическая проверка данных
- Инсайдерская информация
- Опрос исследователей
- Дополнительная документация
 - Дневники пациентов
 - Электронные дневники
- Недекларированный анализ
 - ЭКГ
 - Полиморфизм альбуминов





Пути выявления/предупреждения (1)

- Математические подходы к выявлению данных
 - Анализ отклонений
 - Анализ распределений
 - «Но осознанный выбор миллионов граждан никакая кривая Гаусса не иллюстрирует» (с)
 - Использование нейронных сетей/экспертных систем
 - Тестирование устойчивости результатов

Пути выявления/предупреждения (2)

- Повышение надежности/защиты данных
 - Распределенные данные
 - Технология блокчейн
 - Методы динамической криптозащиты
 - Использование «больших данных»
 - Исследования, базирующиеся на регистрах

Пути выявления/предупреждения (3)

- Мониторинг, основанный на оценке риска
 - Текущий анализ
 - Привлечение медицинских экспертов к оценке данных
 - Уменьшение формальной (бумажной) работы монитора в сторону выполнения основных функций
- Фармакокинетический анализ
 - Выборочный
 - Недекларированный
- Анализ маркеров эффективности/безопасности
 - Оценка лабораторных данных на наличие подозрительных значений/последовательностей
 - Централизованная оценка

Пути выявления/предупреждения (4)

- Механизмы расследования/наказания
 - Инспекции исследований, а не центров (национальная специфика)
 - Санкции
- Культура открытости
 - Для начала нужно подобрать «приличный» аналог слову whistle-blower
 - Потом понять, что сор в избе может оказаться пожароопасен
 - Подумать о душе (?)

