

Opsummering af IRF's Stormøde 9. marts 2016

Fører behandling baseret på laboratorieværdier til overbehandling?

Mange behandlingsanbefalinger baseres på forskning, hvor effekten vurderes ud fra værdier som kolesteroltal, langtidsblodsukker og lungefunktion. Behandlingens langtidseffekt på overlevelse og livskvalitet kendes ofte ikke.

Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF), Sundhedsstyrelsen, inviterede til Stormøde den 9. marts 2016 på Tivoli Hotel & Congress Center i København, hvor der blev debatteret, om behandling baseret på laboratorieværdier – også kaldet surrogatmål - fører til overbehandling.



Til Stormødet deltog 270 deltagere, der blandt andet repræsenterede forskellige dele af sundhedssektoren, regioner, universiteter, patientforeninger og lægemiddelindustrien.

Hvad er et surrogatendemål?

Et surrogatendemål er et endemål, der er beregnet til at have en sammenhæng med et klinisk vigtigt resultat, men ikke i sig selv er forbundet med kliniske, relevante fordele. Surrogatendemål kan anvendes som primære endepunkter, når der er stor sandsynlighed, eller det er velkendt, at de kan forudsige det kliniske resultat.

- definition citeret fra Steffen Thistrups oplæg

Budskaber fra Stormødet

Marlene Øhrberg Krag, konstitueret sektionsleder i IRF, Sundhedsstyrelsen, opsummerede oplæggene og den efterfølgende debat som slutning på Stormødet med følgende punkter:

- Evidens kan præsenteres og tolkes forskelligt
- Det er vigtigt at vurdere kvaliteten af den evidens, vi har
- Der skal være fokus på, at det er de mest relevante surrogatendemål, vi anvender til at vurdere lægemidlers effekt



- Der skal være fokus på, at vi kan sammenligne "vores" patienter med dem, der indgår i studierne
- Det er vigtigt at have fokus på hvilke effektmål, der er vigtige for patienten
- Der er en generel interesse – også fra patienters side - i at få nye lægemidler markedsført hurtigt i de tilfælde, hvor der ikke i forvejen er tilstrækkelig behandling eller ikke findes behandling. Kunne man i de tilfælde, hvor der i forvejen var effektiv behandling, være mere tilbageholdende med at få markedsført nye lægemidler?
- Vi skal udvise større omhu, når nye lægemidler tages i brug. Kunne det være en mulighed i højere grad at se på andre "godkendelsesmekanismer", som fx en betinget godkendelse, der først bliver ubetinget, når der præsenteres længerevarende opfølgingsstudier, der fortsat viser god effekt og ingen alvorlige bivirkninger?

Opsummering fra de syv oplæg på Stormødet 2016

Nedenfor er der de vigtigste pointer fra de syv oplæg opsummeret.

Bløde endemål og hård evidens, Søren Brostrøm, direktør for Sundhedsstyrelsen



Søren Brostrøm pointerede i sit oplæg vigtigheden af at skrive forskningsprotokoller; følge protokollen under studiet; og ikke mindst huske at afrapportere fundene uanset om man finder positive eller negative effekter i undersøgelserne.

Der blev givet eksempler på, at det i visse tilfælde kan være både etisk korrekt og godt at bruge surrogatendemål, som fx at kigge på CD4-værdier i forhold til AIDS i stedet for kun at måle på et hårdt endemål, som fx død.

Det kan være problematisk at generalisere fund fra studier med et snævert endemål og afgrænset befolkning eller patientgruppe til andre befolknings-/patientgrupper med andre indikationer. Det er fx

sket i *Scandinavian Simvastatin Survival Study*^{1 2}, hvor det blev undersøgt, om simvastatin var hensigtsmæssig at bruge som sekundær forebyggelse af koronarsygdom. Fundene fra blandt andet dette studie er blevet brugt som argument til at bruge simvastation som primær forebyggelse af koronarsygdom på trods af, at dette ikke blev undersøgt i det pågældende studie.

Søren Brostrøm definerede til slut *rationel farmakoterapi* som:

- rigtig pille i rigtig mund – til rigtig pris
- fra substitution til indikation
- fra evidens til praksis
- fra godkendelse til anvendelse

Kritiske, vigtige og ubetydelige effektmål i evidensbaseret medicin: Hvorfor laboratorieværdier næppe har betydning for patienten, Robin Christensen, seniorforsker, biostatistiker, leder af "Musculoskeletal Statistics Unit" ved Parker Instituttet, Frederiksberg Hospital

Robin Christensen argumenterede i sit oplæg for, at det er vigtigt at lytte til patienternes oplevelse af blandt andet livskvalitet og gå væk fra tanken om, at man som forsker skal koncentrere sig om at indsamle såkaldt objektive data som laboratorieværdier.

Prognostiske markører, som fx kolesteroltal og langtidsblodsukker, er ikke endemål ifølge Robin Christensen. For at kunne bruge prognostiske markører/surrogatmål på en hensigtsmæssig måde, skal der være en stærk, konsistent sammenhæng mellem surrogatmålet og det kliniske endemål. Der skal desuden være en konsistent sammenhæng mellem forbedringer i surrogatmålet og forbedringer i det kliniske endemål³.



¹ Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 Nov 19;344(8934):1383-1389

² Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998 Apr 21;97(15):1453-1460

³ Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of

Robin Christensen opfordrede til at kigge på endemål som dødelighed, invalidering og bedring i sygdomme – mål som fx politikere kan forstå uden nærmere forklaring⁴. Han opfordrede desuden også til, at læger bruger rekommandationslister og vejledninger, der er udarbejdet efter høje standarder, da læger ikke er statistikere og derfor kan have vanskeligt ved at vurdere kvaliteten af studier.

Surrogat endpoints i lægemiddelgodkendelse, Steffen Thirstrup, leder af NDA Advisory Services Ltd, adjungeret professor

Validerede surrogatendemål er accepteret af godkendelsesmyndigheder. Surrogatendemål, der er validerede i mindre grad, kan accepteres forudsat, at ansøgeren er i stand til at fremskaffe bekræftende data efter markedsføringstilladelsen er givet. Ikke-validerede surrogatendemål skal understøttes af argumenter for egnethed, og ansøgeren skal følge op og fremvise bekræftende data efter, at markedsføringstilladelsen er givet.

Brug af surrogatendemål gør det muligt at godkende nye lægemidler hurtigere, end hvis man skulle afvente resultater, der bygger på måling af mere langsigtede endemål, som fx overlevelse.

Steffen Thirstrup gjorde opmærksom på, at patienterne også kan have en interesse i, at der godkendes nye lægemidler hurtigt, når den eksisterende behandling ikke er god nok, eller når der slet ikke findes en behandling.

Godkendelsesmyndighedernes bekymringer kan i den forbindelse være, at nogle endepunkter bliver opfundet til lejligheden, og der kan i nogle tilfælde stilles spørgsmål til, om surrogatendemålene er relevante og sikre? En måde at håndtere denne problemstilling på kunne være at give godkendelser, der er betinget af, om indehaverne af markedsføringstilladelsen kunne følge tilladelsen op med data på sikkerhed og relevans.



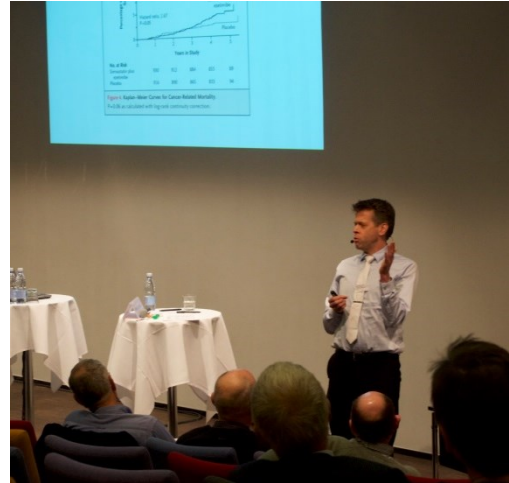
an intervention on surrogate end points. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1999 Aug 25;282(8):771-778

⁴ Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol 2011 Apr;64(4):395-400

På papiret får du det bedre! Op- og nedture for surrogatmarkører i kardiologien, Niels Holmark Andersen, overlæge, Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital i Skejby

Niels Holmark Andersen fremlagde på humoristisk vis kardiologiens svar på evigt liv: lavt blodtryk, lavt LDL-kolesterol, højt HDL-kolesterol og regelmæssig langsom hjerterytme.

Der blev sat spørgsmålstegn ved, om det altid er muligt at generalisere resultater fra en befolkning, fx en selekteret studiepopulation i USA, til en anden befolkning, fx den brede befolkning i Danmark. Desuden gennemgik han flere studier, der efter hans opfattelse havde alt for kort opfølgningstid, eksempelvis 20-24 uger efter behandlingsstart. Han fortalte ligeledes om flere tilfælde, hvor nye lægemidler, trods godkendelse, havde vist sig på længere sigt ikke have en bedre effekt end andre lægemidler⁵, og for nogle endda at have dødelige konsekvenser.



Niels Holmark Andersen forholdt sig også kritisk overfor kardiologiens svar på evigt liv ved at diskutere effekten af at forbedre niveauet af de fire surrogatmål; lavt blodtryk, lavt LDL-kolesterol, højt HDL-kolesterol og regelmæssig langsom hjerterytme. Han argumenterede desuden for at udvide studier på nye lægemidler med længere opfølgningstid og bredere studiepopulationer, før man godkendte nye lægemidler.

Bør HbA1c definere en diagnose eller prioritere behandling? Knut Borch-Johnsen, vicedirektør, Holbæk Sygehus

Knut Borch-Johnsen forklarede HbA1c's rolle som surrogatmål, der måler diabetikers langtidsblodsukker. Han fremlagde i sit oplæg, at der er evidens for, at HbA1c er en god diagnostisk markør til at vise, at et fald i HbA1c har en sammenhæng med færre

⁵ Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. J Cardiovasc Electroanatophysiol 2010 Jun 1;21(6):597-605



komplikationer mikrovaskulært, fx i øjne og nyrer⁶, mens det samme ikke gør sig gældende for makrovaskulære komplikationer i hjertet og blodkar⁷.

Knut Borch-Johnsen var i tråd med Niels Holmark Andersen betænkelig ved at generalisere fund fra en befolkning til en anden, eksempelvis effekten af antidiabetika undersøgt på dårligt regulerede patienter generaliseret til også at gælde for velregulerede patientgrupper. Lægemidlerne vil her som oftest vise sig ikke at have den samme effekt. Han ønskede også at sætte fokus på, at der i behandlingsvejledninger

bør skelnes mellem forskellige patientgrupper i stil med det, som NICE gør i forhold til 2. og 3. linjepræparater.

Hvad er vigtigt for patienterne? Hvilke principper ønsker de, at der behandles ud fra? *Torsten Lauritzen, professor, Sektion for almen medicin, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet, faglig rådgiver for Diabetesforeningen, og Einar Eriksen, arkitekt og direktør i Kepro ApS, har haft type 2 diabetes i ca. 10 år*

Torsten Lauritzen viste sammen med Einar Eriksen, der har type 2 diabetes, hvordan en diabeteskonsultation kan forløbe, herunder hvordan viden kan formidles og hvilke områder, der er vigtige for patienter. De kom ind på, at det er det levede liv – i familien, på arbejdspladsen og i fritiden – der betyder noget for patienterne. Torsten Lauritzen gennemgik og forklarede Einar Eriksens seks forskellige lægemidlers effekt og argumenterede for, at primær forebyggelse med fx kolesterolsænkende til diabetikere gav mening og sammenlignede det med at tage



⁶ Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K, et al. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011 Jan;34(1):145-150

⁷ Benhalima K, Standl E, Mathieu C. The importance of glycemic control: how low should we go with HbA1c? Start early, go safe, go low. *J Diabetes Complications* 2011 May-Jun;25(3):202-207

sikkerhedssele på; man ved ikke hvem, der får brug for det⁸. Han argumenterede samtidigt for, at man skal være opmærksom på ikke at underbehandle diabetikere^{9 10}.

Einar Eriksen gennemgik, hvad han lægger vægt på som patient:

- tidlig opsporing
- velkoordinerede, individuelle patientforløb
- pædagogisk målrettede uddannelsesforløb målrettet den enkelte patient
- diabeteshuse – alle behandlere under ét tag og mulighed for flere konsultationer på samme dag
- brug af it-teknologi
- løbende kvalitetssikring og udvikling af behandlingen baseret på aktuelle data

Er der en vej fra klinisk forskning til klinisk hverdag? *Ebbe Englev, Cluster Medical Director, GSK Nordics*



Ebbe Englev argumenterede for surrogatmåls berettigelse¹¹ ved hjælp af eksempler fra HIV- og KOL-behandling. Han viste, at man kan sætte patienten i centrum ved at bruge produktresumeeer, information fra videnskabelige studier, rekommandationslister og retningslinjer til at informere patienter grundigt. I den vifte af informationskilder ligger der også surrogatmål.

Ebbe Englevs konkluderede:

- at surrogatmål er uundværlige i klinisk forskning og lægemiddelforsøg
- at surrogatmål bør valideres i relevante kliniske og/eller epidemiologiske undersøgelser

⁸ Herman WH, Ye W, Griffin SJ, Simmons RK, Davies MJ, Khunti K, et al. Early Detection and Treatment of Type 2 Diabetes Reduce Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Simulation of the Results of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe). *Diabetes Care* 2015 Aug;38(8):1449-1455

⁹ Lauritzen T, Sandbaek A, Carlsen AH, Borch-Johnsen K. All-cause mortality and pharmacological treatment intensity following a high risk screening program for diabetes. A 6.6 year follow-up of the ADDITION study, Denmark. *Prim Care Diabetes* 2012 Oct;6(3):193-200

¹⁰ Simmons RK, Carlsen AH, Griffin SJ, Charles M, Christiansen JS, Borch-Johnsen K, et al. Variation in prescribing of lipid-lowering medication in primary care is associated with incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in people with screen-detected diabetes: findings from the ADDITION-Denmark trial. *Diabet Med* 2014 Dec;31(12):1577-1585

¹¹ Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ* 2011 Dec 28;343:d7995

- at validerede markører bør anvendes 1) som hjælpemiddel i forbindelse med diagnosticering af sygdom, 2) til individualisering af og 3) til opfølgning af medicinsk behandling
- at forskning, som inddrager data fra sygdoms-/hospitals- og lægemiddelregistre (RWE – real world evidence) kan bruges til at validere kliniske forsøgsdata og kvalitetssikre patientbehandlingen

Dagen sluttede af med en livlig debat og konklusion om, at dette er et komplekst felt med flere holdninger, hvor der er behov for en nuanceret debat. Der er behov for fokus på patientpræferencer og opfølgning af nye lægemidlers kliniske relevante behandlingseffekt. Det er

væsentligt med langtidsstudier,

der bidrager med vigtig og nødvendig viden, som skaber grundlag for evaluering af lægemidlernes relevans for patienterne.

