

Diskussion om Food and Drug Administrations rolle, når tiderne skifter

Niels Keiding

STATUSARTIKEL

Biostatistisk Afdeling,
Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2018;180:V11170868

Food and Drug Administration (FDA) er den amerikanske lægemiddelgodkendelsesmyndighed, og dens regler og procedurer har i praksis meget stor international betydning. Myndigheden skal selvsagt bestandigt forholde sig til udviklingen i sit professionelle felt (herunder nye tekniske værktøjer til kliniske afprøvninger og deres evaluering) såvel som til samfundet i almindelighed (det stigende fokus på *personalised medicine*, muligvis bistået af genetisk testning, og på patientselvbestemmelse). Tidsskriftet *Biostatistics* spurgte to amerikanske økonomer og en række førende biostatistikere, om FDA efter deres vurdering i tilstrækkelig grad fulgte med tiden. Tidsskriftets redaktører (statistikere *Dimitris Rizopoulos*, Rotterdam, og *Jeff Leek*, Johns Hopkins University, Baltimore) har ikke forsynet de seks artikler [1-6] med introduktion eller kommentarer.

Denne interessante tekstsamling kan forhåbentlig være et nyttigt baggrundsmateriale også for den danske debat, ikke mindst gennem en række detaljer om lægemiddelgodkendelsens historie i USA.

ALEX TABARROK

Økonomen *Alex Tabarrok* fra George Mason University nær Washington D.C. indleder serien med indlægget »The FDA is unprepared for personalized medicine« [1], *Tabarrok* beskriver sin holdning som »*more libertarian*« end den »*paternalistiske*« FDA, som (mener han) bør begrænse sig til at yde forbrugervejledning til patienter og læger, og dermed lade disse selv, mere frit,

træffe behandlingsvalgene. Foruden denne eksplicit ideologiske holdning begrundes *Tabarrok*'s synspunkt med en meget optimistisk vurdering af mulighederne for i dag at vurdere effekter af lægemidler »*in a particular person at a particular time*« gennem »*genetic testing and on-the-fly examination of RNA transcripts, proteins, antibodies, and metabolites*«.

ANDREW W. LO

Økonomen *Andrew W. Lo* fra MIT Sloan School of Management, Cambridge (forstad til Boston) strukturerer sit indlæg »New directions for the FDA in the 21st century« i tre temaer [2]. I de to første temaer tager han udgangspunkt i den meget store viden, som FDA har opsamlet fra alle de *clinical trials* og øvrig dokumentation, som genereres i løbet af godkendelsesprocessen. *Lo* anbefaler dels FDA at drage nytte af den vældige udvikling i *data science*, dvs. en række *machine-learning* teknikker, ud fra hvilke (mener *Lo*) man vil kunne identificere nye terapeutiske udviklingslinjer ud fra genbrug af de arkiverede forsøgsresultater, dels foreslår han, at man forsøger sig med at dele den indsamlede viden med eksterne parter (dvs. medicinproducenter) uden at bryde fortroligheden om private detaljer; han giver konkrete eksempler på it-værktøj såsom *secure multiparty computation*.

For det tredje og med størst vægt anbefaler *Lo*, at FDA i meget højere grad bør inddrage patientpræferencer i godkendelsesprocessen. *Lo* er herunder opmærksom på, at svækker man tærsklen for godkendelse, vil det medføre flere falsk positive fund og meget muligt flere patienter med bivirkninger. *Lo* mener, at dette må (og kan!) klares ved, at FDA gennemfører mere effektiv *post-approval surveillance*.

Lo bruger den sidste halvdel af sit bidrag til at reddegøre for sine egne resultater med at anvende en bestemt statistisk teknik (Bayesian decision analysis) og kritiserer som så mange andre, at p-værdier ofte anvendes ganske skabelonmæssigt.

GEERT MOLENBERGHS

Den belgiske statistiker *Geert Molenberghs* (der deler sin tid mellem universiteterne i Leuven og Hasselt) har en flittig international karriere, idet han har været præsident for International Biometric Society 2004-2005 samt redaktør af *Biometrics* 2007-2009 og *Biostatistics*

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Food and Drug Administration (FDA) er den amerikanske lægemiddelgodkendelsesmyndighed, og dens regler og procedurer har i praksis meget stor international betydning. Tidsskriftet *Biostatistics* spurgte to amerikanske økonomer og en række førende biostatistikere, om FDA efter deres vurdering i tilstrækkelig grad følger med tiden. I svarene lægges der især vægt på
 - udviklingen i selve afprøvningsteknikkerne (*clinical trials designs* og statistiske analyseteknikker)
 - det stigende fokus på *personalised medicine*, somme tider understøttet af genetisk testning
 - en angiveligt stigende antiautoritær holdning i samfundet til restriktive regler for adgang til lægemidler.
- ▶ De seks indlæg giver meget forskellige svar på hovedspørgsmålet: Om FDA følger med tiden. Indlæggene indeholder foruden synspunkter en del faktuelle oplysninger, som kan være nyttige i diskussioner også i Danmark.

2010-2015. *Molenberghs* fokuserer i sit indlæg med titlen »Is the FDA in need of a major change in the way it regulates?« [3] på det efter hans mening indlysende faktum, at enhver regulatorisk organisation nødvendigvis må følge med tiden. Som eksempel nævner han, at udviklingen af vigtige antiretrovirusbehandlinger i en relativt tidlig fase af aids-epidemien blev fremmet af en pragmatisk holdning til de ellers så forkætrede *co-enrollment trials* (dvs. at de samme patienter indgik i flere samtidige studier).

Molenberghs skitserer veje, ad hvilke de regulatoriske myndigheder kan sørge for at holde sig ajour med udviklingen i evalueringsværktøjer, herunder et grundigt og bredt funderet amerikansk komitearbejde om Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials såvel som en række specifikke høringer, der er foretaget af det europæiske medicinagentur EMA med input fra forskningsmiljøer, producenter og andre interessenter. Han konkluderer med et ønske om, at en fastere struktur for sådanne initiativer udvikles.

JANET WITTES

Statistikeren *Janet Wittes* har omfattende erfaring fra statistisk konsulentvirksomhed i USA; bl.a. var hun formand for det Data and Safety Monitoring Board, som i maj 2002 efter den tiende interimanalyse afbrød østrogen-progesteron-armen af den randomiserede undersøgelse under Women's Health Initiative (WHI), hvilket som bekendt fik omfattende konsekvenser for anvendelsen af hormonsubstitutionsterapi over hele verden. *Wittes* har også haft væsentlige tillidsposter i videnskabelige organisationer. Hun giver også sit indlæg titlen »Is the FDA in need of a major change in the way it regulates?« [4].

Efter en indledning, hvor hun varmt understreger og begrundet vigtigheden af at have en institution som FDA (med bekymret reference til det nuværende politiske klima i USA), opregner *Wittes* en række praktiske muligheder for forbedring af kvaliteten af og dermed tilliden i det samarbejde, som foregår mellem producenter og regulator. Disse konkrete gode råd hæver sig dog sjældent meget over velmente opfordringer til, at regulator foretager realistisk forventningsafstemning af tidsplaner hos producenterne.

SUSAN ELLENBERG

Statistikeren *Susan Ellenberg* har en usædvanlig karriere, idet hun efter en årrække i aids-afdelingen i (U.S.) National Institutes of Health til overraskelse for mange af os tog ansættelse hos »modparten«, nemlig som leder af en nyoprettet afdeling i FDA, hvor hun var i perioden 1993-2004. Hun har siden 2004 været ansat ved University of Pennsylvania som professor i biostatistik. *Susan Ellenberg* har påtaget sig vigtige tillidshverv, således som præsident for Eastern North American Region

of International Biometric Society og som stiftende formand for den nye International Prize in Statistics Foundation, som vil uddele hæderspriser (den første tildeltes i 2017 til Sir *David Cox*).

*Susan Ellenberg*s bidrag til diskussionen, igen med overskriften »Is the FDA in need of a major change in the way it regulates?« [5], er en vægtig og velformuleret oversigt over vigtige milepæle i FDA's historie og leder frem til konklusionen: at FDA's aktiviteter er mindst lige så vigtige nu som før, og at FDA faktisk følger med tiden. *Ellenberg*s tekst burde stilles bredt til rådighed for opinionsledere og beslutningstagere på feltet.

Ellenberg indleder med et kort rids af FDA's vigtigste milepæle. Således skulle man fra 1938 påvise, at lægemidler var sikre inden markedsføring, men først fra 1962 forlangtes det derudover, at der skulle ligge bevis for, at præparatets (gavnlig) virkning var som påstået. I 1991 tillod man særligt hurtig godkendelse på basis af effekt på såkaldte surrogatmarkører. I sin diskussion af regulatorens dilemma med dels at følge med tiden, dels at fastholde ansvarligheden over for *the safety of the American public* fremhæver hun den øgede brug af surrogatmarkører, der er inspireret af debatten om aids-behandling og den stigende skepsis om prostata-specifik antigen som markør for prostatalidelse.

Ellenberg går ganske kraftfuldt ind i debatten med den nye *libertarian philosophy*, som vil overlade vurderingen af lægemidlers virkninger og bivirkninger til det frie marked for patienter og læger, jf. omtalen af *Tabarroks* indlæg ovenfor. *Ellenberg* skriver »*This reactionary perspective on medical product regulation is extremely dangerous and short-sighted and would jeopardize continued gains in public health improvements*«. Hun begrundet denne svada ved at gå ud fra det indlysende faktum, at ethvert præparat med aktive ingredienser vil producere en eller anden effekt. Og hvis man ikke behøver at bevise, at der er en gavnlig effekt, vil mange markedsførte produkter kun have skadelige effekter. Hun eksemplificerer med præparater mod arytmie, som efter at have været godkendt og anvendt bredt, blev testet i et randomiseret klinisk studie, som viste, at risikoen for pludselig død var tredoblet ved brug af præparatet i forhold til risikoen ved brug af placebo. Dette studie, påpeger hun, var ikke finansieret af producenterne, men af NIH.

Ellenberg afslutter sin tekst med at mindes aids-aktivisterne i 1980'erne og 1990'erne. Hun nævner deres betydelige effektivitet med at få procedurerne speedet op, så præparater kunne godkendes på basis af lovende, men præliminære resultater om *safety* og *efficacy*. Men, hævder *Ellenberg*, disse aktivister ønskede ikke, at der skulle gives bred adgang til nye præparater, hvis bivirkninger ikke var ordentligt undersøgt. Tværtimod, »*In the end, if serious challenges are mounted against our current system of medical product regulation,*

the loudest voices of protest may come from patients and their advocacy groups. They have the most to lose».

**THOMAS R. FLEMING, DAVID L. DEMETS
& LISA M. MCSHANE**

Det sidste af de seks indlæg »The role, position, and function of the FDA – the past, present, and future« [6] har tre forfattere, alle højt renommerede amerikanske biostatistikere: *Thomas R. Fleming* fra University of Washington, Seattle, *David L. DeMets* fra University of Wisconsin, Madison, og *Lisa M. McShane* fra National Cancer Institute under NIH. Denne tekst er bredere formuleret end de foregående, og indeholder mange, omend ret hastige eksempler på FDA's gode gerninger. Forfatterne citerer et par fjernsyns- og avispræsentationer dels om farerne i det videnskabelige præstationsræs, dels om en angiveligt for løs praksis i godkendelsen af anticancerpræparater på basis af *progression-free survival* (dvs. ventetid til recidiv eller død) snarere end *overall survival* (ventetid til død).

Forfatterne omtaler kort fire velkendte eksempler på, at bivirkninger viste sig at være klart stærkere end gavnlige effekter: Eksemplet med atrytmipræparater nævnt under *Ellenberg's* indlæg ovenfor, COX-2 (Vioxx)-sagen, hormonsubstitutionsterapi og WHI-studiet (omtalt kort under *Wittes* indlæg ovenfor) og sagen om uventede skadelige effekter af betacarotentskud.

I lyset af sådanne eksempler og en holdning i samfundet om muligt øget patientselvbestemmelse (dvs. afvisning af regulatoriske myndigheders kompetence mht. at forbyde lægemidler med erkendte bivirkninger) henviser de tre forfattere til den afgående *commissioner* (chef) for FDA *Robert M. Califf*, som den 20. januar 2017, dagen hvor præsident *Obama* og han selv trådte tilbage (og *Trump* tiltrådte), i en elektronisk publikation i *JAMA* med titlen »Viewpoint: benefit-risk assessments of the US Food and Drug Administration« [7] opfordrede til, at FDA imødekommer den angiveligt offentlige kritik ved at understrege, at enhver af FDA's regulatoriske vurderinger skal fremtræde som en eksplisit afvejning af modstridende hensyn.

KOMMENTAR

Lægemiddelgodkendelse følger ganske strenge regler, men alligevel lykkes det ikke altid at forhindre markedsføring af produkter med farlige bivirkninger eller med mere begrænset hovedanvendelse end oprindeligt håbet. Ambitionen om at give hver eneste patient den bedste behandling for netop hende/ham er vel så gammel som lægekunsten og trives fint også i dag, omend den aktuelle debat om personlig medicin virker rigeligt optimistisk. Det sværeste spørgsmål i debatten synes for mig at være, i hvor høj grad man forsvarligt kan inddrage »patientpræferencer« i godkendelsespræmisserne. Ingen af de seks bidrag giver seriøse bud på,

hvorledes disse præferencer kan måles på en kompetent og reproducerbar måde, eller hvordan man udvikler et rationale for, hvor ringe hovedvirkning (*efficacy*) og/eller hvor alvorlige mulige bivirkninger der kan tolereres, hvis et præparat har høj patientpræference.

SUMMARY

Niels Keiding:

The role of the Food and Drug Administration as times change

Ugeskr Læger 2018;180:V11170868

The prestigious journal *Biostatistics* published in July 2017 six solicited commentaries on the role of the U.S. Food and Drug Administration (FDA), as times change, with ever developing technical tools for clinical trials and their evaluation, with increased focus on personalised medicine (possibly aided by genetic testing), and on patient self-determination. Two were written by American economists, four by leading biostatisticians, mostly from the USA. This paper summarises these texts for a Danish audience.

KORRESPONDANCE: *Niels Keiding*. E-mail: nike@sund.ku.dk

ANTAGET: 11. januar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. maj 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Tabarrok A. Discussion: the FDA is unprepared for personalized medicine. *Biostatistics* 2017;18:403-4.
2. Lo AW. Discussion: new directions for the FDA in the 21st century. *Biostatistics* 2017;18:404-7.
3. Molenberghs G. Discussion: is the FDA in need of a major change in the way it regulates? *Biostatistics* 2017;18:408-10.
4. Wittes J. Discussion: is the FDA in need of a major change in the way it regulates? *Biostatistics* 2017;18:410-3.
5. Ellenberg SS. Discussion: is the FDA in need of a major change in the way it regulates? *Biostatistics* 2017;18:414-6.
6. Fleming TR, DeMets DL, McShane LM. Discussion: the role, position, and function of the FDA – the past, present, and future. *Biostatistics* 2017;18:417-21.
7. Califf RM. Viewpoint: benefit-risk assessments of the US Food and Drug Administration. *JAMA* 2017;317:693-4.