



Holbergsgade 6
DK-1057 København K

T +45 7226 9000
F +45 7226 9001
M sum@sum.dk
W sum.dk

Folketingets Sundheds- og Ældreudvalg

Dato: 26-09-2017
Enhed: MEDINT
Sagsbeh.: DEPCRV
Sagsnr.: 1705343
Dok. nr.: 416903

Folketingets Sundheds- og Ældreudvalg har den 18. juli 2017 stillet følgende spørgsmål nr. 1057 (Alm. del) til sundhedsministeren, som hermed besvares. Spørgsmålet er stillet efter ønske fra Stine Brix (EL).

Spørgsmål nr. 1057:

”Kan ministeren henvise til tidligere reviews som 1) har søgt i samtlige relevante databaser og derfor indeholder en komplet oversigt over publicerede og ikkepublicerede randomiserede kliniske forsøg, 2) har vist, at risikoen for alvorlige skadelige hændelser er øget hos de patienter som får selektive serotonin ’reuptake’ inhibitorer (SSRI), 3) systematisk har bedømt kvaliteten (risikoen for ’bias’; risiko for tilfældige fejl) af de kliniske forsøg, og 4) har vist, at hvis man samler alle de forsøg som har brugbare data så er effekten på Hamiltons depressionsskala under 3 point (dvs. ikke klinisk registerbar). Hvis ministeren ikke kan henvise til konkrete reviews for hvert af de 4 punkter, kan ministeren så redegøre for hvorfor Lægemiddelstyrelsen ikke mener, at der er noget nyt i dette review? Vil ministeren redegøre for, om Lægemiddelstyrelsen ad andre veje har haft disse informationer? Hvis det er tilfældet, kan ministeren redegøre for, hvorfor offentligheden ikke tidligere er blevet bibragt denne viden?”

Svar:

Jeg har til brug for besvarelsen af spørgsmålet anmodet Lægemiddelstyrelsen om en udtalelse.

Styrelsen udtaler følgende, hvortil jeg kan henholde mig:

”Lægemiddelstyrelsen har ikke kendskab til identiske metaanalyser. Der er over flere årtier udført talrige undersøgelser af SSRI-medicins virkning på depression, både i form af metaanalyser, men først og fremmest i form af store velkontrollerede kliniske lodtrækningsstudier (hvor patienten enten får medicin eller placebo, altså et uvirkomt præparat). Sådanne store lodtrækningsstudier må tillægges stor vægt, da de er udført under kontrollerede forhold og på forhånd er planlagt til med rimelig sikkerhed at kunne besvare et eller flere bestemte spørgsmål.

Der er foretaget mange opsummeringer af den foreliggende viden, både i forbindelse med godkendelse af de enkelte typer SSRI-medicin og som videnskabelige oversigtsartikler og metaanalyser. Det er dog ikke nødvendigvis sådan, at en metaanalyse giver et sandere billede af virkeligheden end et veludført klinisk lodtrækningsforsøg. Der findes nemlig ikke en bestemt rigtig måde at opsummere på: De enkelte studier kan have haft forskellige formål, der kan være tale om forskellige grupper af patienter, varigheden kan være forskellig og så videre. Blandt andet kan det altid diskuteres, hvor mange eller hvor få studier, man skal tage med i en opsummering for, at man bedst og klarest får belyst et bestemt spørgsmål.

Hvis man med en metaanalyse ønsker at belyse et bestemt spørgsmål, bør man som udgangspunkt kun medtage de studier, der med en rimelig sandsynlighed kan bidrage til at besvare spørgsmålet. Ellers risikerer man en slags fortyndingseffekt, hvor medtagelsen af en række inkonklusive studier i sidste ende svækker konklusionen.

Med hensyn til spørgsmål 1) skal det derfor først pointeres, at det ikke nødvendigvis er en kvalitet at medtage alle studier i en metaanalyse. En metaanalyse, der i sin tilgang minder om den aktuelle, blev publiceret i 2008 af britiske og amerikanske forskere (Kirsch et al. 2008 <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0050045>). Forfatterne til denne analyse konkluderede, at de undersøgte antidepressiva virkede med stor statistisk sikkerhed, men at effekten målt med Hamiltonskalaen (HRSD) var beskedent og mindre end 3 points. Kritik af fremgangsmåden har været fremført af andre forskere (Hieronymus et al. 2016 <http://www.nature.com/mp/journal/v21/n4/full/mp201553a.html?foxtrotcallback=true>).

Med hensyn til spørgsmål 2) er SSRI-medicins bivirkninger kendte og velbeskrevne i de forskellige præparaters produktresuméer. Den aktuelle metaanalyse bidrager ikke med ny viden på bivirkningsområdet, heller ikke med hensyn til alvorlige skadelige hændelser (Hieronymus et al. 2017 <https://www.cambridge.org/core/journals/acta-neuropsychiatrica/article/multiple-possible-inaccuracies-cast-doubt-on-a-recent-report-suggesting-selective-serotonin-reuptake-inhibitors-to-be-toxic-and-ineffective/64A67BBD95B755D550EC4C45E082FCE>).

Med hensyn til spørgsmål 3) skal det præciseres, at "bias" ikke er et entydigt begreb. Med bias kan forstås en lang række faktorer, der kan skævvride en undersøgelse, så en værdi eller en konklusion afviger fra den sande værdi eller konklusion.

I et klinisk lodtrækningsforsøg kan bias f.eks. opstå, hvis nogle patienter kan gætte, om de får medicin eller et uvirksomt præparat (placebo). Bias kan også opstå, hvis mange patienter må udgå af studiet på grund af bivirkninger til medicinen, så der ved studiets afslutning er flere patienter tilbage, der får det virksomme præparat (placebo), end der er patienter, der får medicinen. En lang række andre - ofte ukendte - forhold kan potentielt medføre bias, hvorfor man i godkendelsessammenhæng kræver, at resultaternes robusthed demonstreres på forskellig vis (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guide-line/2009/09/WC500002928.pdf)

Forskerne fra CTU bruger imidlertid også begrebet "bias" på en anden måde. Alle industrisponsorerede studier har ifølge forfatterne "high risk of bias" (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004420). Dette er ikke en acceptabel præmis. Selv om et firma kan have en åbenlys interesse i et stort lodtrækningsstudie udfald, bør dette som udgangspunkt være designet og udført, således at det ikke er muligt at påvirke udfaldet. Lægemiddelstyrelsen finder det derfor ikke meningsfuldt, at studier klassificeres som "high risk of bias", blot fordi de er industrisponsorerede.

Noget andet er, om udfaldet offentliggøres. Studier med nyhedsværdi har større chance for at blive offentliggjort i anerkendte tidsskrifter - enten fordi de viser effekt af en ny type medicin, eller fordi de på andre måder er overraskende. Dette kaldes "publikationsbias" og fænomenet er beskrevet for antidepressiva (Turner et al. 2008 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs065779#t=articleDiscussion>). For-

skerne fra CTU undersøger for publikationsbias med et såkaldt "funnel plot" og finder ikke tegn på publikationsbias.

Sammenfattende finder Lægemiddelstyrelsen, at forskernes tilgang til begrebet "bias" er af tvivlsom videnskabelig værdi.

Med hensyn til spørgsmål 4) findes der tidligere metaanalyser, der har vist HDRS-efektstørrelse på under 3 points (Kirsch et al. 2008 <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0050045>). Lægemiddelstyrelsen anerkender imidlertid ikke, at et tal på en skala er tilstrækkeligt til at vurdere, om virkningen af en intervention er klinisk relevant. At vurdere, hvad der er klinisk relevant, kræver nuancerede overvejelser og inddragelse af faglig ekspertise.

Sammenfattende er der ikke tale om nye data, ligesom hovedresultaterne af studiet ikke er nye. Hverken med hensyn til virkning eller bivirkninger synes studiet i sig selv at rumme overraskende information, og studiet bygger også hovedsagelig på data, der allerede er offentliggjort i videnskabelige tidsskrifter. Forskernes udtalelser til pressen har derimod været overraskende, men de er ikke forankrede i studiet."

Med venlig hilsen

Ellen Trane Nørby / Camilla Rosengaard Villumsen