

Er surrogatendepunkt i kliniske studier nyttige?

Surrogatendepunkt brukes ofte som mål på effekt av behandling i kliniske studier, for eksempel blodtrykk som indikator for risiko for kardiovaskulær sykdom. Av og til er den antatte sammenhengen usikker. Hva må vi være oppmerksomme på når vi tolker resultatene av slike studier og hvilken nytte har surrogatendepunkt for pasientene?

Et klinisk endepunkt beskriver den behandlingseffekten som er mest nyttig for pasienten. Ved kreftbehandling opplever de fleste pasienter at ny behandling er meningsfylt hvis den gjør at de lever lenger og/eller har det bedre mens de lever. Overlevelse og helserelatert livskvalitet er derfor gode kliniske endepunkter. Ordet «surrogat» betyr «i stedet for» eller «erstatning for noe bedre». Surrogatendepunkter brukes ofte som erstatning for kliniske endepunkter i studier for å spare tid og penger. Fordi de kan måles tidligere i forløpet og dermed gi mindre frafall, vil flere pasienter nå endepunktet. Slike studier trenger derfor mindre utvalgstørrelse for å kunne påvise en signifikant forskjell mellom pasientgruppene.

Når overlevelse er endepunkt i en studie, bør median overlevelse være nådd (halvparten av pasientene er døde) før man kan trekke en sikker konklusjon. Dette gjelder spesielt i palliative studier. Ved kreftdiagnoser med god prognose kan det ta uforholdsmessig lang tid før median overlevelse er nådd. Man velger derfor ofte å rapportere tre eller fem års overlevelse (1). Ved sjeldne sykdommer og for behandling rettet mot små pasientgrupper er det vanskelig å inkludere tilstrekkelig antall pasienter for å kunne påvise signifikant forskjell mellom behandlingene. Lang utprøvningsstid er kostbart og kan gjøre det mindre attraktivt for industrien å satse på slik forskning.

Helserelatert livskvalitet består av en fysisk, psykisk og sosial dimensjon og skal rapporteres av pasientene selv (2). Mangel på måleinstrumenter ble tidligere brukt som argument for ikke å bruke livskvalitet som endepunkt, men i dag finnes validerte målemetoder (3). Til tross for at forskere stadig oppfordres til å bruke livskvalitet som endepunkt i kliniske studier, brukes det fortsatt lite (4). Det tror vi kan skyldes mangel på kunnskap om hvordan man praktisk gjennomfører slike studier.

Hvordan kjenne igjen et surrogatendepunkt?

Det er ikke alltid lett å lese ut fra en artikkel om det er brukt surrogatendepunkt som mål for effekt. Det kan være til hjelp å tenke igjennom om endepunktet er meningsfylt for pasienten. Pasienten merker ikke nødvendigvis at blodtrykket er redusert eller om tumor vokser når den kun er synlig på røntgenbilder. Andre surrogatendepunkt, f.eks. for overlevelse i kreftbehandling, er tumorrespons, lokal kontroll samt progresjonsfri

og sykdomsfri overlevelse. Karnofskys funksjonsskala og registrering av bivirkninger (toksisitet) av behandlingen (5) har ofte vært brukt som surrogatendepunkt for helserelatert livskvalitet. Disse måler kun én dimensjon ved livskvalitet og er som regel

«Ha alltid et kritisk blikk når du vurderer resultatene fra studier der man har benyttet surrogatendepunkter»

ikke pasientrapportert. Mange forfattere har opp gjennom historien hevdet at tumorrespons eller progresjonsfri overlevelse er ensbetydende med bedret livskvalitet uten at livskvalitet er målt (6). Det er så langt ikke vist hvordan progresjonsfri overlevelse påvirker pasientenes livskvalitet (7).

Er surrogatendepunktet valid?

I studier der et surrogatendepunkt er benyttet, er det viktig at man vurderer om dette virkelig kan erstatte det kliniske endepunktet. Er det vist at f.eks. tumorrespons fører til bedret overlevelse for denne pasientgruppen og denne behandlingen? Et optimalt surrogatendepunkt forutsetter at det er en enkel årsakssammenheng mellom sykdom, behandling og klinisk endepunkt (fig 1) (8). I virkeligheten er det sjelden så enkelt, og det kan være mange grunner til at et surrogatendepunkt ikke gir et riktig bilde av det kliniske endepunktet (fig 2) (8). U.S. Food and Drug Administration (FDA) godtok surrogatendepunkt som tilstrekkelig for godkjenning av medikamenter i 1997 (9). Utprøver måtte vise at endepunktet var valid, og ytterligere studier – med klinisk endepunkt – måtte gjennomføres for å vise at behandlingen var klinisk nyttig for pasientene. Det er utarbeidet to hovedmetoder for vurdering av et surrogatendepunkts validitet som forskere kan bruke (10). Den ene er regnet som tilstrekkelig for å vurdere validitet i en enkelt studie og bygger på statistiske kriterier utarbeidet av Prentice, allerede i 1989 (11). Den har vært mye brukt (12), men mange mener kriteriene er for strenge. Den metaanalytiske metoden, i dag regnet som gullstandarden, vurderer et surrogatendepunkts validitet basert på samlede

resultater fra tidligere studier (13). Den beregner både korrelasjonen mellom surrogatendepunktet og det kliniske endepunkt, og korrelasjon mellom effekten av behandlingen på surrogatendepunktet og på det kliniske endepunktet (10).

Det er mange eksempler på at et surrogatendepunkt som er valid for én behandling eller én diagnose, ikke nødvendigvis er valid i en annen sammenheng. En studie basert på data fra ti kjemoterapistudier ved langt kommet tarmkreft viste godt samsvar mellom progresjonsfri overlevelse og overlevelse, dvs. progresjonsfri overlevelse var et valid surrogatendepunkt for overlevelse (14). I en annen studie på samme pasientgruppe, men med annen behandling, var progresjonsfri overlevelse signifikant forlenget uten at det ble vist forskjell i overlevelse (15). Bevacizumab i behandling av metastatisk brystkreft ble godkjent på grunnlag av forlenget median progresjonsfri overlevelse på 5,9 måneder (9). Videre studier viste imidlertid manglende samsvar mellom progresjonsfri overlevelse og total overlevelse, og FDA trakk godkjenningen i 2011. Det var heller ikke vist bedring i livskvalitet, og flere bivirkninger var rapportert (16).

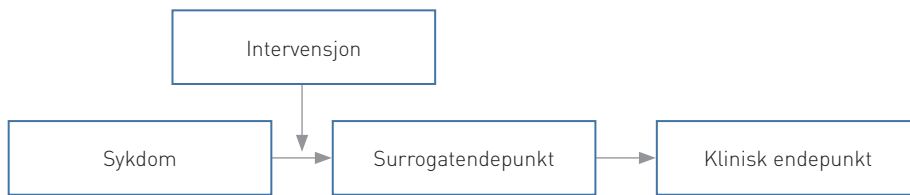
Er surrogatendepunkt nyttige?

Surrogatendepunkt i kliniske studier er noen ganger berettiget, andre ganger er relasjon til klinisk endepunkt og validitet i den konkrete studien usikker. Ha alltid et kritisk blikk når du vurderer resultatene fra studier der man har benyttet surrogatendepunkter. Sjekk om forfatteren har vurdert surrogatendepunktets validitet og om det er sannsynliggjort at den aktuelle behandlingen er nyttig for pasientene. Positive resultater i en studie betyr ikke nødvendigvis at det er klinisk nyttig for pasientene. Det er også viktig å vurdere om resultatene er overførbare til pasientene i klinisk praksis. Til slutt vil slike vurderinger være viktig i kommunikasjon med pasientene. Mange pasienter er i økende grad oppdatert på resultater fra klinisk forskning og trenger adekvat informasjon om hva publiserte resultater betyr for dem.

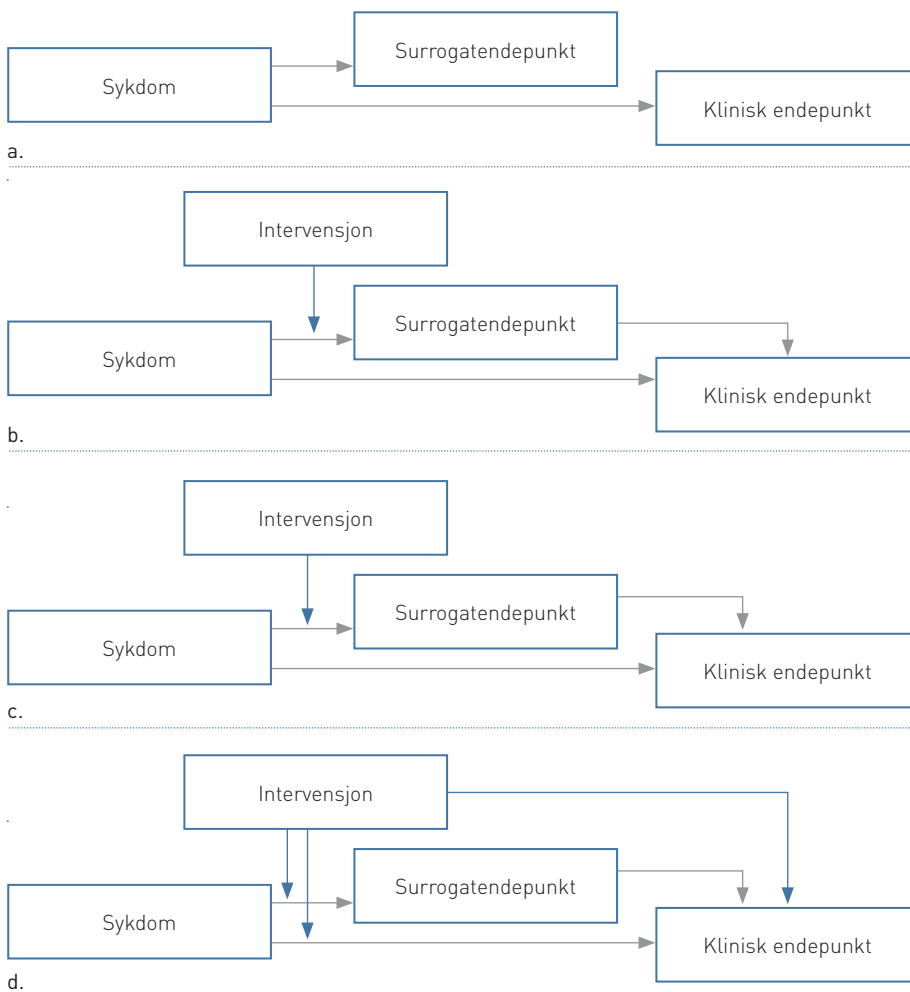
Artikkelen er basert på Cecilie Delphin Amdals prøveforelesning, oppgitt emne for medisinsk ph.d., Universitetet i Oslo 13.9. 2013.

Cecilie Delphin Amdal
cecilia@ous-hf.no
Kristin Bjordal

>>>



Figur 1 Et optimalt surrogatendepunkt forutsetter at det er en enkel årsakssammenheng mellom sykdom, intervensjon og klinisk endepunkt og at all effekt fanges opp av surrogatendepunktet (8)



Figur 2 Mulige grunner til at et surrogatendepunkt kan mislykkes (8). Selv om surrogatendepunktet er korrelert med det kliniske endepunktet er det ikke nødvendigvis slik at det involverer de samme patofysiologiske mekanismene. a) Sykdommens virkning på surrogatendepunktet og det kliniske endepunktet er uavhengig av hverandre, b) Sykdommen har flere virkningsmekanismer på det kliniske endepunktet, og behandlingen virker på den veien som fanges opp av surrogatendepunktet. Dermed kan surrogatendepunktet fange opp effekt av behandlingen, men hva det betyr for det kliniske utfallet er usikkert, c) Behandlingen kan virke på en mekanisme som er uavhengig av surrogatendepunktet, d) Behandlingen kan ha annen og uønsket innvirkning på et pasientrelevant endepunkt enn gjennom surrogatendepunktet

Cecilie Delphin Amdal (f. 1969) er spesialist i onkologi, ph.d. og overlege ved Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus. Hun har forsket på evaluering av behandlingseffekt i kliniske studier for spiserørskreftpasienter. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Kristin Bjordal (f. 1958) er spesialist i onkologi, leder for forskningsstøtte ved Oslo universitetssykehus og professor II ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Hun har drevet klinisk forskning på livskvalitetsmålinger og andre pasientrapporterte endepunkt (PRO). Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

- Fosså A, Kaasa S, Sørbye H et al. Dokumentasjon av behandlingseffekt. I: Dahl O, Lehne G, Baksaas I et al, red. Cytostatikaboken. 7. utg. Bergen: Haukeland universitetssykehus, 2009.
- Bjordal K, Kaasa S. Psychometric validation of the EORTC Core Quality of Life Questionnaire, 30-item version and a diagnosis-specific module for head and neck cancer patients. *Acta Oncol* 1992; 31: 311-21.
- Young T, de Haes H, Curran D et al. Guidelines for assessing quality of life in EORTC clinical trials. Brussels: EORTC Quality of Life Study Group, 2002. http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/archives/clinical_trials_guidelines_qol.pdf [13.5.2014].
- Amdal CD, Jacobsen AB, Guren MG et al. Patient-reported outcomes evaluating palliative radiotherapy and chemotherapy in patients with oesophageal cancer: a systematic review. *Acta Oncol* 2013; 52: 679-90.
- Trotti A, Colevas AD, Setzer A et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 176-81.
- Iaffaioli RV, Frasci G, Palmieri G et al. Chlorambucil, vincristine and cytarabine (COA) treatment of low grade lymphomas. *Leuk Lymphoma* 1995; 17: 147-53.
- Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E. Progression-free survival: what does it mean for psychological well-being or quality of life? Rapport nr. 13-EHC074-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2013.
- Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996; 125: 605-13.
- U.S. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration modernization act (FDAMA) of 1997. www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCA/SignificantAmendments/totheFDCA/FDAMA/default.htm [13.5.2014].
- Fiteni F, Westeel V, Pivot X et al. Endpoints in cancer clinical trials. *J Vis Surg* 2014; 151: 17-22.
- Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989; 8: 431-40.
- D'Amico AV, Chen MH, de Castro M et al. Surrogate endpoints for prostate cancer-specific mortality after radiotherapy and androgen suppression therapy in men with localised or locally advanced prostate cancer: an analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2012; 13: 189-95.
- Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T et al. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics* 2000; 1: 49-67.
- Buyse M, Burzykowski T, Carroll K et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5218-24.
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658-64.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Commissioner announces Avastin decision. www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm280536.htm [7.5.2014].

Mottatt 21.3. 2014, første revisjon innsendt 9.5. 2014, godkjent 12.5. 2014. Redaktør: Hanne Støre Valeur.

Publisert først på nett.

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no