

Nils Feltelius, docent i reumatologi, Läkemedelsverket, adjungerad lektor vid institutionen för medicin, Karolinska sjukhuset/Karolinska institutet, Stockholm (*nils.feltelius@mpa.se*)

Staffan Lindblad, överläkare, reumatologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Nya läkemedel kräver nya former för uppföljning

II Nya läkemedel introduceras i allt snabbare takt och får inte sällan tidigt en bred användning i sjukvården. Vid tidpunkten för godkännande saknas erfarenhet av läkemedlet vid användning på vanliga patienter i klinisk vardag. Läkemedlen blir inte bara fler utan också dyrare. Den hälsoekonomiska dokumentation som finns att tillgå vid godkännandet, inte minst när det gäller kroniska sjukdomar, är ofta av begränsat värde. Patienterna blir alltmer välinformerade om nya preparat och deras möjliga förträfflighet. Läkare och andra som styr läkemedelsanvändningen ställs därför inför svåra val. Denna problematik har nu blivit uppenbar inom reumatologin då på kort tid flera nya, dyra läkemedel med förväntat mycket god effekt introducerats. En systematisk uppföljning redan initialt när ett nytt läkemedel börjar användas avseende effekter, biverkningar och hälsoekonomi kan ge bättre underlag för en rationell och säker läkemedelsanvändning.

Svensk Reumatologisk Förening har sedan flera år engagerat sig för en systematisk behandlingsuppföljning av patienter med reumatoid artrit (RA) och utvecklat Svenska RA-registret, ett av Socialstyrelsen stött kvalitetsregister, som följer insjuknandet i RA och den vidare sjukdomsutvecklingen med internationellt validerade patientmått, läkarbedömda kliniska variabler jämte laboratoriefynd. Interventioner, i första hand läkemedelsbehandling, följs också i denna observationella studie. Det dataprogram som stöder registret har under det senaste året förbättrats avseende bl a möjligheterna att registrera och rapportera biverkningar. RA-registrets syfte är att bidra till att kontinuerligt förbättra omhändertagandet och behandlingsresultatet för att ge dem som insjuknar i RA en allt bättre hälsa.

TNF-hämmarna kan följas tack vare licensförskrivningen

En möjlighet att ytterligare utveckla formerna för läkemedelsuppföljning vid RA uppstod när de nya tumörnekrosfaktor(TNF)-hämmande läkemedlen blev tillgängliga för förskrivning på licens. Licens kan beviljas efter särskild ansökan till Läkemedelsverket. Överföring av licensansökan mellan Läkemedelsverket och apoteken sker numera elektroniskt och licensdata hanteras i en databas, med godkännande av Datainspektionen. När licensförskrivning av TNF-hämmare blev aktuell inleddes, i samband med ett symposium på Riksstämman 1998, ett samarbete mellan specialistföreningarna i

SAMMANFATTAT

Nya läkemedel introduceras snabbare, ofta på basen av korta studier.

Vid kroniska sjukdomar ger korta studier begränsad information om medicinska långtidseffekter och hälsoekonomi.

Systematisk uppföljning under tidig användning i klinisk vardag kan ge bättre underlag för terapival och prioriteringar av nya dyra läkemedel.

Erfarenheter av uppföljning av licensförskrivning av TNF-hämmare presenteras som exempel.

Huvudmännen bör stödja systematisk uppföljning och återföring till förskrivare för att balansera läkemedelsindustrins information vid lansering av nya läkemedel.

Myndigheter, specialistföreningar och läkemedelskommittéer måste samverka för att utveckla former för tidig uppföljning av nya läkemedels effekter och biverkningar. Exempel från reumatologin visar att detta är möjligt.

Serie: Nya läkemedel vid reumatiska sjukdomar

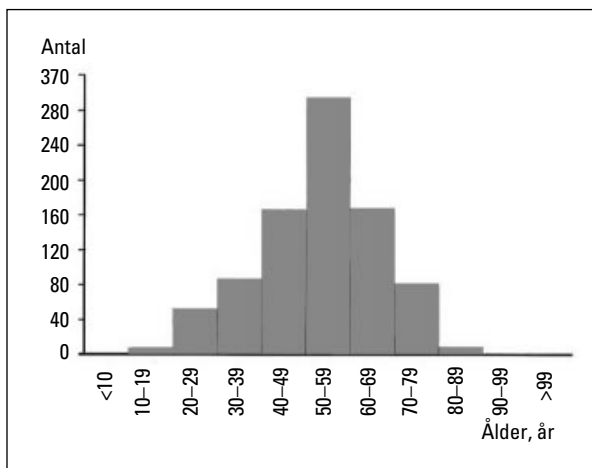
Se även Läkartidningen 48/00, 6/01, 7/01 och 8/01.

gastroenterologi och reumatologi och Läkemedelsverket. En gemensam säkerhetsuppföljning planerades, men också vissa effekt- och förskrivningsdata skulle samlas in. Att just dessa specialiteter engagerades beror på att aktuella behandlingsindikationer var Mb Crohn respektive RA. Tillverkarna av preparaten hade möjligheter att ha synpunkter på uppföljningens utformning.

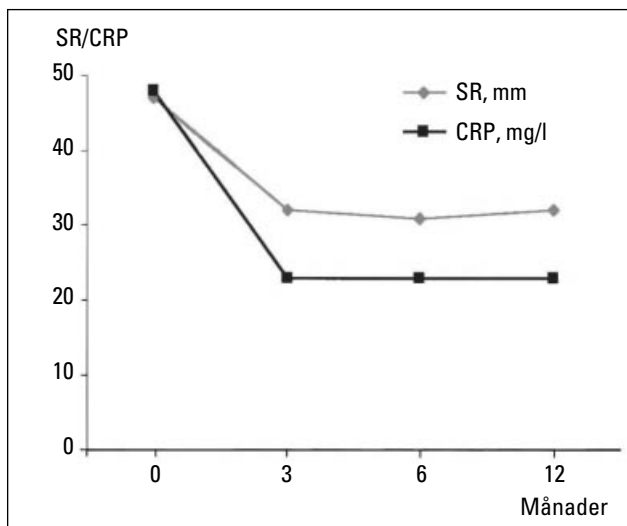
Uppföljningen organiserades så att i samband med bevil-

Exempel

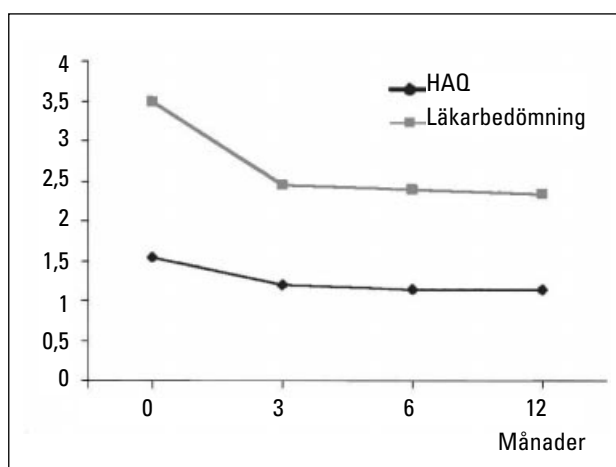
Exempel på preliminära utfall (statistisk bearbetning i detalj ej redovisad) hos RA-patienter behandlade med TNF-hämmare på licens. Totalt 830 patienter inkluderade i licenskohorten.



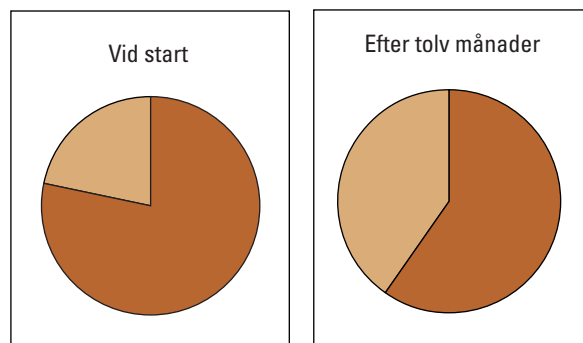
Figur 1. Åldersfördelning hos patienter som förskrivits TNF-hämmare på licens.



Figur 2. Sjukdomsaktivitet mätt som SR/CRP hos patienter som behandlas med TNF-hämmare.



Figur 3. Sjukdomsaktivitet mätt som funktionsstatus (HAQ= Health Assessment Questionnaire) hos patienter behandlade med TNF-hämmare samt enligt läkarbedömning av sjukdomsaktivitet (1 = ingen, 5 = maximal).



Figur 4. Andel patienter med prednisolonbehandling eller utan vid start respektive efter tolv månader.

jande av licens fick förskrivaren en blankett där biverkningar, övrig mediciner och vissa effektvariabler skulle registreras. Dessa variabler överensstämmer med de mått som används i RA-registret och är sålunda välkända för behandlande läkare. För att kunna upptäcka eventuellt negativa effekter av längre tids behandling planeras uppföljningen fortgå under minst två år. Data sammanställs primärt inom Läkemedelsverket för säkerhetsvärdering. En utvärderingsgrupp gemensam för specialistföreningarna och Läkemedelsverket genomförs för fördjupad analys.

Möjligheterna för uppföljning via licenssystemet har ökat
Licenssystemet erbjuder en unik möjlighet till kontrollerad

uppföljning eftersom uppgifter om läkemedlet kan relateras till den medicinska information som redovisas i den motivering som ligger till grund för ansökan.

Systemet har dock hittills varit svårt att utnyttja för uppföljning på ett rationellt sätt. Dessa brister har påtalats av bl a Lundberg och medarbetare [1] när de gjorde en genomgång av licensförskrivning av valproat. Genom det pågående arbetet med TNF-hämmarna har licenssystemet utvecklats och möjligheterna till uppföljningar förbättrats även för andra preparat.

Man kan på så sätt tidigt fånga upp signaler framför allt avseende säkerhet men även avseende i övrigt icke ändamålsenlig förskrivning. En snabb återföring av sammanställda

data är viktig och i det arbetet kan specialistföreningarnas och läkemedelskommittéernas expertgrupper engageras.

TNF-hämmarna har följts i ett år

Systemet för uppföljning av TNF-hämmare vid RA har nu varit i bruk närmare ett år. Rapporteringsbenägenheten har varit god. För huvuddelen av de patienter som beviljats licens har en eller flera behandlingsrapporter insänts. En del av noterat bortfall kan sannolikt förklaras med att preparatet aldrig satts in och andelen rapporterade patienter förväntas stiga när behandlingen pågått en längre tid.

Patienterna kan klassificeras med avseende på ålder (Figur 1), kön, inflammatorisk aktivitet (Figur 2) och funktionsstatus (HAQ) (Figur 3) vid insättning och givna uppföljningstidpunkter. Användningen av annan samtidig medicinering har kunnat beskrivas relativt noggrant, bl a finns relativt många patienter där TNF-hämmare kombineras med annan DMARD-behandling (DMARD = disease modifying anti-rheumatic drugs), liksom en stor andel (närmare 80 procent) som behandlas med prednisolon. Efter tolv månader minskar andelen patienter som behandlas med steroider (Figur 4).

Benägenheten att rapportera biverkningar har varit hög, sannolikt betydligt högre än vid vanlig spontan rapportering, med cirka 400 rapporter inom hela licenskohorten. Hudbiverkningar dominerar.

Datakvaliteten är inte slutligt validerad varför de olika utfallen ännu inte definitivt kan bedömas, men denna relativt enkla uppföljningsmodell förefaller kunna generera ett intressant underlag för värdering av ny farmakoterapi. Uppläggningen kan varieras och innefatta olika regionala/lokala fördjupningsprojekt. Erfarenheter kan vinnas tidigt om hur relevanta PMS-studier (PMS = post marketingstudier) ska läggas upp, för att komplettera den dokumentation som utgör grund för godkännandet och för att belysa de säkerhetsproblem som dyker upp.

Användandet av licenssystemet ett komplement

Vi kommer att få flera nya – kanske inte alltid nödvändiga – läkemedel på marknaden. Det gäller att finna system för att kunna varna tidigt, i första hand när det gäller säkerheten för dessa preparat. Den obligatoriska rapporteringen i det nationella spontanrapporteringssystemet utgör grunden i säkerhetsuppföljningen. Ett systematiskt utnyttjande av licenssystemet kan vara ett komplement för mera riktade och tidsbegränsade insatser liksom för att stimulera till tidiga Fas IV- eller observationella studier.

Enklare protokoll och former för ansökan till Läkemedelsverket och forskningsetiktkommittéer skulle kunna underlätta denna typ av studier liksom ekonomiskt stöd från sjukvårdens huvudmän i de fall annan sponsor saknas. Samverkan mellan alla berörda aktörer, forskrivare, myndigheter, läkemedelsindustri och universitet, är väsentlig särskilt när det gäller att tidigt upptäcka säkerhetsproblem. Betydelsen av denna samverkan har nyligen framhållits i Läkartidningen av Werkö [2].

Konklusion

Sammanfattningsvis blir uppföljning av nya läkemedelsterapier allt viktigare. Kännedom om preparatens nytta, risker och kostnader kommer att utgöra underlag för prioriteringar mellan olika patientgrupper och terapiformer. Förskrivande läkare och andra berörda måste få tid att inhämta kunskaper om de nya läkemedlen liksom för uppföljningsarbete. Huvudmännen kan bidra till att begränsa läkemedelskostnaderna genom att ge praktiska och ekonomiska förutsättningar för detta och därmed också balansera industrins information i samband med lansering av nya läkemedel. Kvalitetsuppföljning av vår-

den är dessutom en författningsreglerad skyldighet. Med den relativt enkla men intensifierade uppföljning av nya läkemedel som här beskrivits kan vi bidra till en säkrare och mera ändamålsenlig förskrivning till patienter med reumatoid artrit.

Referenser

1. Lundberg B, Nergårdh A, Boréus LO. Förbättra rutinerna vid licensförskrivning. Läkartidningen 1996; 93: 597-600.
2. Werkö L. All användning av nya läkemedel bör registreras. Läkartidningen 1999; 96: 4284-6.

SUMMARY

New therapies require renewed surveillance systems

Nils Feltelius, Staffan Lindblad

Läkartidningen 2001; 98: 951-3

The marketing of new drugs has been sped up considerably, partly as a consequence of the common EU regulatory system. At the time of approval the documentation concerning long-term effects and health economic outcomes of a new drug is scanty. This is of particular relevance to chronic and debilitating diseases like rheumatoid arthritis. In the field of rheumatology new, expensive, and clinically effective drugs have been marketed recently. This has led to subsequent problems in the setting of priorities at the clinical as well as the administrative level. The demand for appropriate systems for following up of effects, toxicity and economy of these drugs has compelled the Swedish Society for Rheumatology and the Medical Products Agency to establish a surveillance system for TNF-blockers. This was implemented already in the pre-marketing phase, and is presently being continued as an observational study after approval. Experience from the development phase of this system and some preliminary results are presented.

Correspondence: Nils Feltelius, Medical Products Agency, Box 26, SE-75 103 Uppsala, Sweden.

E-mail: nils.feltelius@mpa.se