

Inför godkännandet av nya läkemedel:

FÖRBÄTTRA RUTINERNA VID LICENSFÖRSKRIVNING

Förskrivning på licens av ett ännu icke godkänt läkemedel borde kunna vara ett bra sätt att få in tidiga erfarenheter om det nya preparatets egenskaper. Förutsättningen är dock ett tillståndssystem som på ett tydligt sätt är kopplat till avrapportering från den förskrivande läkaren.

En förenklad form för licensgivning föreslås som gynnar erfarenhetsutbyte förskrivarna sinsemellan och med Läkemedelsverket. Tyngdpunkten bör ligga på effektiv biverkningsrapportering.

När ett nytt läkemedel godkänns i Sverige har det ofta redan under någon tid varit i användning i landet genom att läkare utnyttjat möjligheten till licensförskrivning. Detta innebär samtidigt att Läkemedelsverket (LV) kan utöva en viss kontroll över nya produkter redan innan de introducerats kommersiellt på marknaden. I vissa fall kan licensperioden bli så pass lång, att en ganska omfattande klinisk erfarenhet av preparatet hinner byggas upp. Insamlas och utnyttjas i dag dessa tidiga kliniska erfarenheter?

Vi har försökt besvara frågan genom att gå igenom de licenser som beviljades för valproat-valproinsyra (VPA), ett

antiepileptikum som registrerades i maj 1980 och som dessförinnan förskrivits på licens under så lång tid som tio år. Vi har sammanställt de till myndigheten (SLA, numera Läkemedelsverket) via licensblanketterna inrapporterade uppgifterna och försökt bestämma deras informationsvärde. Syftet var att undersöka om rutinerna kring licensförskrivning är adekvata eller om de skulle kunna förbättras.

Otillräcklig produktbeskrivning

Förskrivning på licens har sina speciella särdrag. För den behandlande läkaren är källorna till information få och i regel begränsade till artiklar i internationella specialtidsskrifter och preparatorienterade möten. Marknadsföring är ännu inte tillåten, och någon sammanfattande produktbeskrivning finns sällan tillgänglig.

För myndigheten är situationen också unik, eftersom alla patienter som behandlas med läkemedlet är identifierade, vilket ger potentiella möjligheter att studera konsumtionen i en känd population och att vid behov kunna ingripa på patientnivå. LV kan också ge tillstånd till generell förskrivning vid vissa kliniker, s k generell licens. Det förekommer att läkemedel förskrivs på licens under flera år och därmed når en omfattande användning före godkännandet. Detta var fallet med VPA.

Frageställningar kring valproat-valproinsyra

Vi ställde upp fyra frågor, som vi antog borde kunna besvaras i det digra licensmaterialet som under åren inkommit till LV om VPA:

– Vilka var indikationerna och doseringarna för detta nya antiepileptikum? Skedde några förändringar i förskrivningsmönstret under licensperiodens gång?

– Hur utvecklades licensförskrivningen för VPA geografiskt och mellan olika läkarkategorier?

– Fick myndigheten in någon användbar information från förskrivarna? Fungerade den föreskrivna biverkningsrapporteringen?

– Fyller det nuvarande regelsyste-

met för licensförskrivning sitt syfte? Kan det förbättras?

MATERIAL OCH METOD

Med Socialstyrelsens tillstånd tog vi del av samtliga licensanmälningar som inkommit för VPA. Dessa var diarieförda efter förskrivande läkare och arkiverade på Läkemedelsverket och i Riksarkivet. Under den aktuella tidsperioden, dvs från 1970, då den första licensen var utfärdad, och fram till den 9 maj 1980, då VPA registrerades som Ergenyl, kunde 6 122 licenser rörande VPA identifieras bland de sammanlagt ca 100 000 licensanmälningar för läkemedel till humant bruk som utfärdats under samma tidsperiod.

De 6 122 VPA-licenserna rörde totalt 1 390 patienter. Hos 12 av dessa saknades identifikationsdata, varför 1 378 individer med sammanlagt 5 986 licenser ingår i undersökningen. För dessa förskrivningar svarade 948 läkare. Alla uppgifter överfördes manuellt till filer för databearbetning med MIMER-ST statistikpaket.

RESULTAT

I blanketten för licensmotivering efterfrågas, förutom orsaken till förskrivningen, en rad uppgifter om läkemedlet, patienten, sjukdomen och förskrivaren. Det är dessa data som vi sammanställt, och resultaten redovisas här punktvis.

Läkemedlet

VPA (i dag benämnt valproinsyra) hade under licenstiden preparatnamnen Depakine, Deprakine och Ergenyl. De generiska beteckningarna har varit dipropylacetat (DPA), natriumvalproat och valproat (VPA).

Uppgift om dosering i den första licensmotiveringen saknades för 427 patienter. För 210 angavs den i en senare licens men anmärkningsvärt är att det för 126 av de 217 patienter, där doseringsuppgift således helt saknades, hade skrivits två eller fler, ända upp till 17, licenser.

Ser man på hela materialet, 5 986 licenser, saknades uppgift om dygnsdos

Författare

BJÖRN LUNDBERG

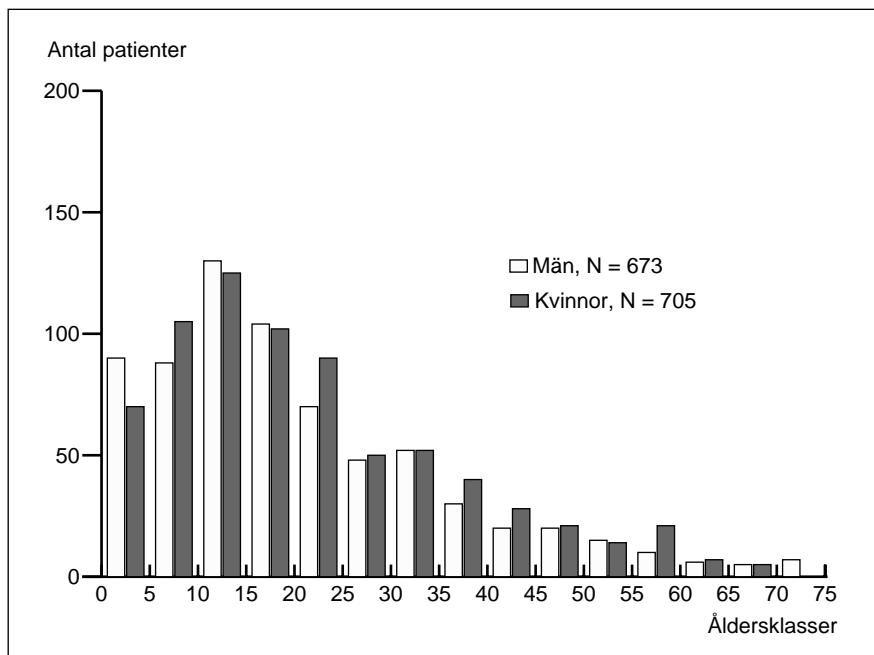
biträdande överläkare, Sachsska barnsjukhuset, Stockholm

ARNE NERGÅRDH

docent, konsult, neuropediatriiska sektionen, barnkliniken, Karolinska sjukhuset/S:t Göran, Stockholm

LARS O BORÉUS

professor, chefsöverläkare, avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm.



Figur 1. Patienternas ålder vid första licensmotiveringen, indelade i klasser.

och antal doser/24 timmar i ca var tredje ansökan.

Patienten och diagnosen

Patientmaterialets ålders- och könsfördelning då behandlingen påbörjades framgår av Figur 1. Andelen barn/ungdomar (åldersgräns 20 år) var 60 procent och denna andel, liksom gruppens medelålder vid inträde i studien, var i stort oförändrad genom åren. Könsfördelningen var jämn i alla åldrar.

I 359 av de 1 378 i studien ingående patienterna hade diagnosen epilepsi. I några fall har för dessa en symtombeskrivning godtagits i stället för diagnos och i några har det i motiveringen hänvisats till en »kliniklicens» (se under »Motivering»). Merparten av patienterna hade diagnosen epilepsi utan närmare specifikation eller mer än en epilepsidiagnos. En enda och närmare specificerad epilepsidiagnos förelåg bara för en tredjedel av samtliga patienter.

Motivering

Den oftast uppgivna motiveringen på licensblanketten var otillräcklig effekt av tidigare prövade läkemedel mot epilepsi (900 av 1 378 patienter). Otillräcklig effekt och biverkningar utgjorde tillsammans motivering för 70 procent av alla licensanmälningar. En annan ofta uppgiven motivering var att patienten redan medicinerade med valproat (21 procent). I denna grupp återfanns de patienter vilka behandlades vid klinik som beviljats generell licens.

Förskrivande läkare

I början av licensperioden var det ett fåtal läkare som ingav motivering för att

få förskriva VPA, men från 1975 ökade antalet raskt, och under de sista två åren före registreringen förskrevs VPA regelbundet av fler än 300 läkare. Fram till registreringen hade sammanlagt 948 läkare skrivit licensmotiveringar gällande VPA. En liten grupp, 53 läkare, hade skrivit fler än 20 och stod därmed för hälften (49 procent) av samtliga licensmotiveringar.

Uppgifterna i licensblanketten om »Tjänsteställning» och »Sjukhus, klinik (avdelning)» skulle kunna ge en antydan om läkarens kompetens att rätt använda licenspreparatet ifråga. Tillsammans med »Adress» skulle de, sett i ett tidsperspektiv, också kunna belysa hur kunskaperna om ett nytt läkemedel sprids, geografiskt och mellan specialiteter.

Vår bearbetning i detta avseende försvårades av att den licenssökande läkaren vanligen endast angivit sitt namn och sin adress. För att om möjligt ändå försöka belysa frågan har vi försökt identifiera förskrivande läkare via LVs kortregister, uppgifter i läkarmatriklar m m. Det kunde därigenom konstateras att de allra flesta läkarna har tjänstgjort inom »specialistvård» vid sjukhus, företrädesvis inom barn/ungdoms- och neurospecialiteter samt internmedicin (N=763) och inom långvård (N=56). Endast ett fåtal primärvårdsläkare har deltagit i licensförskrivningen.

Sammanfattningsvis kan vi konstatera att flertalet av de förskrivande läkarna torde ha varit kompetenta att rationellt använda VPA.

Fram till och med 1974 hade valproat använts endast på nio orter, inom olika specialiteter och med en stor geografisk spridning. Från 1975 ökade förskrivningen av VPA, och främst bland

barnläkare (inklusive barnneurologer och habiliteringsläkare). Från och med 1976 förskrevs valproat vid samtliga regionsjukhus och från 1977 ökade användningen av preparatet markant bland neurologer. Från och med detta år användes VPA vid så gott som samtliga centrallasarett.

Förändringar under licensperioden 1970–80

Den första licensen daterar sig till 1970, men fram till och med 1974 hade endast 17 patienter använt VPA. Från 1975 ökade dock licensförskrivningen successivt, och under de två sista åren före registreringen 1980 behandlades regelbundet ungefär 800 patienter. VPA hade således redan före registreringen nått en betydande användning.

Det hade givetvis varit av stort intresse att jämföra alla dessa uppgifter från licensmotiveringarna med de förhållanden som idag gäller för den etablerade kliniska användningen av VPA. Tyvärr finns inga register med tillräcklig detaljeringsgrad som kan ge oss sådana data.

DISKUSSION

Förskrivning av nya, ännu inte godkända preparat bör vara restriktiv men ändå möjlig att tillgripa i vissa situationer, t ex hos patienter med svårbehandlade sjukdomstillstånd och inom forsknings-/utvecklingsverksamhet. Detta legitima behov måste vägas mot de medicinska säkerhetsaspekterna. Ett system av nuvarande typ med individuell eller klinikbaserad prövning av licensansökan torde därför även i fortsättningen vara nödvändigt. Hur det skall utformas beror i hög grad på vilka krav på insyn som är meningsfulla. Vad är det egentligen som skall och kan övervakas?

Mager information från förskrivarna

Vi har försökt ta ställning i denna fråga genom att undersöka hur licenssystemet fungerat hittills. Huvudfyndet i vår studie är att gällande rutiner ger myndigheten förbluffande mager information från förskrivarna, trots det ganska utförliga ansökningsformuläret och trots den i detta fall osedvanligt långa licensstiden. De av oss inledningsvis uppställda frågorna kunde endast delvis besvaras.

Det vore t ex intressant att veta på vilka indikationer som preparatet förskrivits under licensstiden. Redan detta är det svårt att få grepp om. Någon instruktion om hur diagnosen skall anges finns nämligen inte i systemet. Diagnosuppgifterna i materialet blev därmed inexacta och var ibland helt obe-

ANNONS

fintliga. Den vanligast angivna motive- ringen för valproat var helt enkelt »otill- räcklig effekt av andra antiepileptika». Även doseringsangivelse var ofta ofull- ständig eller helt obefintlig. Eventuella intressanta tendenser till dosföränd- ringar under tioårsperioden kunde där- för inte utläsas.

För myndigheten borde också den geografiska spridningen av licensan- vändningen vara intressant, och den kunde i viss mån följas i vårt material. Den följde ett oväntat mönster och ini- tierades av enstaka, utanför universi- tetsklinikerna verksamma läkare. Först därefter började ordinationer av valpro- at att göras av läkare vid universitetskli- niker och sedan, i en tredje »våg», vid centralasarettan.

Kännedomen och kunskaperna om licenspreparatet spreds uppenbarligen i huvudsak genom interkollegiala kon- takter. Detta kan vara en konsekvens av att lättillgänglig skriftlig information inte finns före godkännandet.

Bristfällig biverkningsrapportering

Den viktigaste säkerhetsaspekten rör biverkningarna. Bidragande till den snabbt ökande användningen av valpro- at var troligen att preparatet till en bör- jan uppfattades som behäftat med få bi- verkningar. Under licensperioden hade till myndigheten inkommit rapporter om misstänkta biverkningar hos endast 27 av totalt 1 390 patienter. I 18 av des- sa 27 rapporterade fall bedömdes kau- salsamband föreligga.

Vi hade väntat oss en mer omfattan- de biverkningsrapportering än så, efter- som vi numera vet att behandling med VPA är förknippad med flera och inte ovanliga biverkningar. De mindre all- varliga och enligt nuvarande erfarenhe- ter relativt frekventa biverkningarna (t ex dosberoende trombocytopeni, mag-tarmbesvär och aptitrubbingar) blev antingen inte uppmärksammade eller, alternativt, tidigt ansedda som all- mänt kända och därför inte värda att rapporteras till LV (trots att biverkning- ar just för nya preparat speciellt skall uppmärksammas). Om vitsen med övervakning av licensförskrivning i första hand är tidig upptäckt av biverk- ningar måste man konstatera att detta syfte inte uppnåddes.

Effektivare licenssystem måste skapas

Huvudmotivet för ett licensgiv- ningssystem måste vara betingat av pa- tientsäkerheten och därmed inriktat på att få tidig information om preparatets biverkningsprofil. I detta skede är även beskedliga biverkningar av intresse. Någon möjlighet att värdera behand- lingseffekten kan däremot inte förvän-

tas. Rapportering av behandlingsresul- tatet från ett antal enstaka licensförskri- vare skulle ge information av typ fallbe- skrivningar och bli svårtolkad.

En samlad och utvärderingsbar bild fordrar i regel att planerade kliniska provningar utförs bl a med krav på defi- nierad diagnos och på följsamhet till be- stämda inklusionskriterier. Om ambi- tionen höjs till obligatorisk avrapporte- ring av behandlingsutfallet hos varje patient under licenstiden måste minimi- kravet vara att begära in ett strukturerat, av myndigheten upprättat svarsformulär, anpassat till respektive läkemedels- grupp. Vi tror att detta är en realistisk väg och att den erhållna informationens värde inte skulle stå i rimlig proportion till insatsen.

Obligatorisk rapportering

Vårt förslag är således att ambition- en vid licensgivningen skall vara att så tidigt som möjligt få kännedom om bi- verkningsprofilen för det nya prepara- tet. En strikt och obligatorisk biverk- ningsrapportering bör vara ett krav för licensbeviljande. Ny licens bör inte ges om rapporteringsskyldigheten inte upp- fyllts av den ansökande läkaren.

Licensanmälan kan därmed admini- strativt förenklas till att uppgifter lämnas om patientens identitet och om preparatets namn, styrka och tillverka- re. Till blanketten fogas ett rapportblad för obligatorisk biverkningsrapporte- ring, som skall ske inom en angiven tid efter beviljandedatum.

Mer aktivt samarbete

Läkemedelsverkets roll för licens- förskrivningen skulle vara att identifiera preparatet, att registrera förskriva- re/patienter och att löpande bedöma bi- verkningsrapporterna. Därutöver skulle LV kunna spela en mer aktiv roll än nu genom att sammanställa de enskilda li- censansökande läkarnas preliminära er- farenheter av det nya läkemedlet, sär- skilt när licensperioden är lång. Detta skulle kunna ske genom telefoninter- vjuer eller möten med förskrivarna för att diskutera läget.

Ett sådant tidigt möte hade förmod- ligen varit av värde i fallet valproat. Därmed skulle kanske också ett under- lag för samarbete på ett större patient- material skapas med möjlighet till framtida prospektiva multicenterprov- ningar. De intresserade läkarna har ju redan hört av sig genom licensansök- ningarna, och en aktiv diskussion med dem skulle kunna ge kliniska erfarenhe- ter som inte finns i företagets ansök- ningshandlingar.

Snabbare handläggning

LV bör i övrigt, precis som nu, i förs- ta hand inrikta sig på att förkorta tidspe-

rioden för licensförskrivning och sträva efter snabb handläggning av ansökan om godkännande. Valproat hade en lång licensperiod, där registreringen fördröj- des av diskussioner bl a om preparatets långtidstoxicitet och interaktionsprofil, där mer data ansågs behövliga innan ett beslut kunde tas. Intresse av korta li- censperioder har givetvis också läke- medelsföretaget (som snarast vill sätta igång med marknadsföring och reguljär försäljning) och den instans, f n Riks- försäkringsverket, som prisförhandlar med företaget.

KONKLUSIONER

Möjligheten för en läkare att kunna förskriva ett icke godkänt läkemedel till enstaka patienter fyller en medicinsk funktion och bör bibehållas. Myndighe- tens målsättning med övervakningen under licensperioden tycks vara oklar och bör definieras.

Erfarenheterna från valproat tyder på att de nuvarande licensgivningsruti- nerna genererar föga meningsfull infor- mation om hur preparatet används och om dess kliniska värde. Skall dessa syf- ten uppnås måste ambitionsnivån för rapporteringen drastiskt höjas.

Vi föreslår att proceduren tvärtom förenklas så att övervakningen endast inriktas på tidig upptäckt av biverkning- ar. Avrapportering skall i gengäld vara tvingande för förskrivaren. Licensmoti- veringen kan ersättas av en anmälan som via apoteket sänds till LV. De enda uppgifter som behövs i anmälan är iden- titeten av förskrivare och patient (så att dessa kan kontaktas om anmärknings- värda biverkningar misstänks) och av preparatet (så att det kan identifieras av LV och expedieras av apoteket).

Läkemedelsverket bör öka sitt enga- gemang i verksamheten genom att vid behov initiera kontakt mellan enskilda licensförskrivande läkare för utbyte av erfarenheter.