

All användning av nya läkemedel bör registreras

Enda sättet att få tidig varning om oväntade biverkningar

Den amerikanska kongressen ändrade 1992 den lag som reglerade registrering av läkemedel i USA. Härigenom fick den amerikanska läkemedelsmyndigheten (Food and Drug Administration, FDA) rätt att ta ut en avgift från de företag som ansökte om att få ett nytt läkemedel registrerat. De ökade resurser som FDA därigenom fick har medfört att den tid som åtgår för FDAs granskning inför registrering av läkemedel i USA har minskat från i medeltal tre år på 1980-talet till cirka ett år nu.

Beroende mellan kontrollant och kontrollerad

Ända sedan 1960-talet, då strängare regler infördes för registrering av läkemedel, har det funnits organisationer och individer i USA som ingående bevakat allt samröre mellan företag och läkemedelsmyndigheten. Av och till har skandaler avslöjats, där företag eller företagare mutar anställda inom FDA för att få otillbörliga förmåner.

När nu FDA fick tillstånd att ta ut avgifter från företagen har uppmärksamheten snarast ökat på de risker som samröre mellan kontrollant och kontrollerad kan medföra. Det tillägg till FDAs budget som den nya lagen medförde har av vissa kritiker setts som en risk för att myndigheten blir alltför beroende av sina kunder [1]. Liknande misstankar har framförts även i Sverige, eftersom Läke-medelsverket är beroende av företagens avgifter för sin verksamhet. Något stöd för att avgifterna har haft denna effekt finns dock inte vare sig i Sverige eller i USA. Däremot har det svenska Läke-medelsverkets beslutsprocess

Författare

LARS WERKÖ

professor, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Stockholm.

påverkats av inträdet i EU och den europeiska läkemedelsmyndighetens regler.

Flera läkemedel har dragits tillbaka i USA

Under en tolv månadsperiod (september 1997–1998) har FDA dragit tillbaka fem läkemedel från marknaden på grund av allvarliga biverkningar [2, 3]. Då det framförts misstanke om att FDA varit alltför snabb i sin bedömning och därför släppt fram läkemedel som inte varit tillräckligt undersökta, har en grupp inom FDA gått i svaromål och analyserat sitt agerande i relation till motsvarande åtgärder under de senaste två decennierna [3].

En ledare i samma nummer av JAMA understryker vikten av FDAs analys, men framhåller att läkare och företag har det slutliga ansvaret för kontroll av eventuella risker förknippade med nya mediciner [4].

Fem preparat

De fem läkemedel som i snabb följd dragits in är de två bantningsmedlen fenfluramin och dexfenfluramin (som gav kärl- eller hjärtförändringar när de gavs tillsammans med phentermin, Fen-Phen), antihistaminpreparatet terfenadin, kalciumhämmaren mibefradil samt natriumbromfenac (en substans med smärtstillande effekt inom den stora gruppen av icke-steroida anti-inflammatoriska medel, NSAID).

Omständigheterna vid indragningarna var något olika, åtminstone till en del beroende på hur man upptäckte den oväntade negativa effekten. FDA reagerade inte alltid förrän andra hade påpekat riskerna. Wood [4] frågar till exempel varför inte terfenadin drogs in så snart man såg att det kunde ge arytmier, i stället för att vänta tills det företag som marknadsförde medlet hade ett annat preparat att ersätta det med. Detsamma gällde när medlet byttes ut i Europa.

De kardiella biverkningarna av Fen-Phen föranledde inte någon åtgärd förrän forskare vid Mayokliniken hade fäst

uppmärksamheten på riskerna. Trots att flera år har gått vet FDA fortfarande inte hur stora dessa risker är [4].

En gammal visa

Debatten om biverkningar av nya läkemedel är utan tvivel viktig, men det försvar som tjänstemännen vid FDA framför vittnar om en påtaglig brist på historiska aspekter på problemet. Bristen på internationell utblick är också anmärkningsvärd, i synnerhet som WHO också har ett ansvar för att bevaka oväntade effekter av nya läkemedel.

Att läkemedelsmyndigheter tvingas att ändra beslut, och återkalla försäljningstillstånd för ett läkemedel, är inte en ny företeelse [5]. Tidigare liknande situationer har uppträtt med ojäma mellanrum. De har ofta varit betingade av allvarligare incidenter än de som föranledde ingripanden denna gång. Avsaknaden av information om tidigare händelser medför också att man inte diskuterar varför situationen inte har förbättrats sedan 1960- och 1970-talen, då de senaste fallen som väckte uppmärksamhet inträffade.

Inte första gången

Det är inte första gången som flera läkemedel har måst dras in på kort tid, vilket skrämte upp såväl myndigheter som företagare och läkare. När Centre for Medicines Research (CMR) 1983 höll ett seminarium om monitorering av nya läkemedel för att avslöja oväntade effekter [6] inledde dåvarande ordföranden för den engelska centrala kommittéen för säkerhet med läkemedel, DG Grahame-Smith, mötet med:

»We meet at a bad time, I have only to mention *Opren*, *Zomax*, *Osmosin* and *Zelmid* for those of us involved one way or another with the drug regulatory business to get slightly shivery and break out in a cold sweat.»

Både mötet och dessa ord var föranleda av att flera till synes biverkningsfria läkemedel efter introduktionen på marknaden hade visat så allvarliga

oväntade effekter att de hade dragits in. Flera andra myndigheter och organisationer, bl a WHO och den internationella företagsammanslutningen IFPMA, diskuterade då det allvarliga problemet med oväntade biverkningar som upptäckts först efter något års marknadsföring. I dessa möten [6-8] deltog kliniska farmakologer, läkare och tjänstemän intresserade av terapi.

Många ansåg redan då att det verkade som om alltför många läkemedel slunkit igenom registreringskontrollen och ställt till med besvär för patienter och andra. Den av alla länder efter talidomidkatastrofen inrättade förstärkta kontrollen av nya kemiska substanser innan de introducerades som läkemedel hade inte hindrat att det fortfarande förekom allvarliga oönskade effekter av till synes värdefulla, nya medel.

Minns praktolol och zimeldin!

De allvarligaste biverkningarna har också varit sådana som varit helt oväntade. De har ofta träffat ett organsystem på sådant sätt att den läkare som upptäckte den nya patologin inte satt biverkningarna i samband med det aktuella läkemedlet, t ex ögonsymtom och/eller bukbesvär i samband med praktololbehandling, eller Guillain-Barré-symtom efter zimeldinterapi.

Praktolol, ICIs selektiva betablockare, fick stor användning vid hjärtinfarkt och angina pectoris, men orsakade ett förut okänt okulomesenkymalt syndrom, som ledde till att det drogs in. Företaget som sålt praktolol fick kostnader i miljonklassen för ersättning till patienter som skadats av medlet. (Zimeldinskadorna ersattes i Sverige genom läkemedelsförsäkringen.)

Olika former för rapportering

Därför har företag och myndigheter varit angelägna att undvika liknande biverkningskatastrofer. Under 1980-talet

The Safety of New Medicines The Importance of Asking the Right Questions

Alastair J. J. Wood, MD

THE ARTICLE IN THIS ISSUE OF THE JOURNAL BY Friedman and colleagues¹ at the US Food and Drug Administration (FDA) explores the important question: "Has the number of drug withdrawals increased since the passage of the Prescription Drug User Fee Act?" This question was stimulated by an apparent spate of recent removals—5 drugs in 1 year. However, when the data were analyzed, not by the year of drug removal but by the year of drug entry into the market, the clustering of cases was not apparent. This finding is reassuring as it does not support previous criticism of the changes that followed the passage of the legislation. The rejection of 1 hypothesis is viewed as a challenge to the scientific process: "Can the FDA to enter into a public debate about what can be learned from the removal of a drug to prevent, or more

remove, a drug from the market as soon as researchers clearly identified it as causing deaths⁸ has not been explained. It is surprising that terfenadine was removed from the market, not when the adverse effects were identified, but after the manufacturer had developed a new product to substitute for it.

That a drug may not be labeled for use in the manner that patients may use it when the adverse event occurred is not reassuring. Friedman et al state that fenfluramine's use in the "fen-phen" combination was an "off-label use" and was used for 1 year longer than the FDA had approved.¹ They also state that "Mibefradil's original labeling described... harmful interactions." But after patient deaths,⁹ Friedman et al stated that "the FDA [had] strengthened the labeling..."

I JAMA

påpekas att läkare och företag har det slutliga ansvaret för kontroll av eventuella risker förknippade med nya mediciner.

diskuterades hur man skulle upptäcka och registrera biverkningar för att skadliga medel skulle kunna dras in innan alltför stor skada hade skett. De engelska »gula korten«, som är en form av frivillig biverkningsrapportering, dess svenska motsvarighet och de amerikanska försöken med »record linkage schemes« [6-8] bedömdes alla kunna ge viss ledning, dock utan att lösa problemet helt.

Motvilja mot datorregistrering

I dessa diskussioner ställdes stort hopp till elektronisk biverkningsrapportering och »record linkage«, som automatiskt skulle kunna ge tidig varning. Motviljan mot och svårigheterna förknippade med dataregistrering har emellertid lett till att detta hopp inte har infriats. Diskussionen i Sverige efter den senaste läkemedelsreformen visar också att inte bara allmänhet och politiker utan också läkare har svårt att acceptera att användningen av läkemedel registreras i ett centralt register.

De stora läkemedelsföretagen har

emellertid lärt av erfarenheterna, och har alla nu särskilda biverkningssektioner. De senaste årens indragningar av läkemedel i Europa har också gjorts på initiativ av tillverkare, och oftast innan skadorna blivit alltför omfattande. I USA går det tydligen långsammare; de nu aktuella indragningarna har inte gjorts förrän nästan 20 miljoner patienter (ca 10 procent av USAs befolkning) utsatts för dessa långt ifrån riskfria medel [4].

Svårt få indikation på oväntade effekter

En tid hoppades man att resultat av djurstudier skulle ge åtminstone en indikation på vilka oväntade effekter som skulle kunna förekomma utöver de avsedda, farmakologiska. Omfattande experimentella studier både före och efter indragning [8] gav emellertid inte någon ledning avseende vare sig zimeldin eller praktolol, de två medel där företagen i efterhand försökte förstå vad som hade hänt.

Problemet är särskilt besvärligt när

det är fråga om en helt ny sjukdomsbild som drabbar andra organsystem än dem som omfattas av preparatets terapeutiska verkan. Ögonläkaren som får en patient med intressanta symtom tänker inte på att denne också nyligen fått medicin för sina led- eller hjärtbesvär. Därför dröjde upptäckten av biverkningar av praktolol.

Skrämmande scenario

Man kan också tänka sig ett scenario där den negativa effekten av en ny substans är en vanlig sjukdom som inte uppfattas som läkemedelsbiverkning. Om en ny blodtryckssänkande substans orsakar dödlig arytm i en frekvens av 1 på 1 000 (alltför sällan för att uppmärksammas före registrering), och medlet ges till 1 procent av blodtryckspopulationen, kommer akut död orsakad av läkemedlet att förekomma i en frekvens av 1 per 100 000 individer i denna population.

En sådan ökning av incidensen av akut död kommer inte att uppmärksammas i denna population, där man oavsett behandling väntar sig denna typ av dödsfall. Inte ens när substansen ges till 10 procent av blodtryckspatienterna kommer ökningen av plötslig död att uppmärksammas.

För att avslöja en sådan biverkning fordras antingen kontrollerad uppföljning av stora, väl följda kohorter eller konsekvent dataregistrering. Den av

Wilhelmsens grupp [9] påvisade ökade dödligheten i den göteborgska blodtryckspopulationen efter fem till sju års behandling skulle lika väl kunna bero på de läkemedel som patienterna fått under lång tid som på deras tidigare sjukdom.

Bättre samarbete

Tidigare förekom en viss rivalitet mellan olika organ när det gällde att rapportera biverkningar. Den av WHO arrangerade biverkningsrapporteringen, som sköts av Sverige i Uppsala, omfattar endast ett mindre antal av medlemsländerna (cirka 25). Framför allt har många av de stora företagen varit skeptiska [6] och fruktat att WHO:s inblandning skulle kunna innebära att rapporterna används mot företagen. I USA, när det gäller enstaka länder, går rapporten från forskrivaren till företaget, som sedan meddelar FDA. I Sverige går rapporten till Läkemedelsverket, som sedan meddelar företaget.

Ibland har kommunikationen mellan företag och myndigheter varit usel, men detta tycks ha förbättrats på senare tid när alla inser att problemet är gemensamt. Det är också viktigt att varje läkare när han ser en ny sjukdomsbild tar en detaljerad läkemedelsanamnes.

Det är inte svårt att helt instämma i vad Wood [4] anför:

Säkerheten med läkemedel kommer inte att förbättras förrän man inser att det är fråga om ett samarbetsprojekt mellan myndighet, företag och forskrivare. Först när alla parter är överens om att samarbeta i en öppen dialog kan man lära av varandras erfarenheter för att förbättra framtiden.

Fortfarande torde möjligheten att registrera användningen av alla nya läkemedel att vara det enda sättet att upptäcka de oväntade effekter som de alltför sällsynta substanserna med säkerhet kommer att ge i viss frekvens.

Det fordrar dock att rädslan för register övervinns hos både allmänhet och läkare.

Referenser

1. Rubin R. Policy speeds approvals, but some say it's risky. USA Today 1998; July 10-12: 1-2.
2. Is the FDA approving drugs too fast? BMJ 1998; 317: 899-900.
3. Friedman MA, Woodcock J, Lumpkin MM, Shuren JE, Hass AE, Thompson LJ. The safety of newly approved medicines. Do recent market removals mean there is a problem? JAMA 1999; 281: 1728-34.
4. Wood AJJ. The safety of new medicines. The importance of asking the right questions. JAMA 1999; 281: 1753-4.
5. Bratthall B, Nilsson JLG, Westerholm B. Läkemedelsanvändning – problem och möjligheter. Stockholm: Apotekarsocieteten, 1994.
6. Walker SR, Goldberg A, eds. Monitoring for adverse drug reactions. Lancaster, England: MTP Press Ltd, 1984.
7. Dukes G. The effects of drug regulation. Lancaster, England: MTP Press Ltd, 1985.
8. Laurence DR, McLean AEM, Weatherall M, eds. Safety testing of new drugs. London: Academic Press, 1984.
9. Andersson OK, Almgren T, Persson B, Samuelsson O, Hedner T, Wilhelmsen L. Survival of treated hypertension: follow-up study after two decades. BMJ 1998; 317: 167-71.

Medicinsk kommentar är Läkartidningens forum för signerade medicinska ledare. Merparten av dessa är beställda av redaktionen, och vi välkomnar förslag om aktuella frågor som bör tas upp i denna form. Vi vill där även fånga in och belysa aktuella medicinska rön presenterade annorstädes.

Finns något i din specialitet att kommentera? Ta kontakt med redaktionen innan du börjar skriva för att undvika dubbelarbete!