

Pharmacia och Pfizer om CLASS-studien:

Kritiken ger inte en rättvis bild av studieresultatet

■ Det hade varit önskvärt att författarna till artikeln i JAMA givit en noggrannare beskrivning av såväl design som resultatet av CLASS och tydligare motiverat varför data efter 6 månaders behandling av studiens styrkommitté bedömdes att bäst visa studieresultatet. Det visar den debatt som pågått och som refereras av professor Frank Wollheim i Läkartidningen 40/2002 (sidorna 3934-5).

Kritiken fokuserar publiceringen i sig men ger inte en rättvis bild av studieresultatet. En kommentar från Pharmacia infördes i BMJ 2002;325:161 (Geis) eller mer utförligt på BMJs webbplats (<http://bmj.com/cgi/eletters/324/7349/1287#23288>)

CLASS-studiens innehåll

CLASS var en studie av hög dos Celebra (800 mg per dygn, fyra gånger vanlig artrosdos) jämfört med ibuprofen 2 400 mg eller diklofenak 150 mg i två separata protokoll, i förväg bestämda att analyseras tillsammans. Behandlingstiden var definierad till minst sex månader, där efter skulle studien pågå till ett visst antal »events« inträffat. Medianbehandlingstiden i Celebra- och diklofenakgrupperna var 9 månader, i ibuprofen-gruppen 6 månader. Ett mindre antal patienter behandlades upp emot 14 månader. Det finns således inga separata 12 månaders resultat då studien var »event-driven«.

FDA:s värdering

Food and Drug Administration (FDA) har nyligen avslutat sin analys av studieresultatet och justerat produkttexten för Celebrex i USA med inklusion av ny och viktig säkerhetsdokumentation [1]. FDA har i denna revidering valt att titta på resultatet efter 9 månaders behandling, medan artikelförfattarna valde att titta på 6 månaders behandling. Resultatet efter total uppföljning av behandlingen är mycket svårtolkat då studiens design gjorde att bortfallet under studiens gång var mycket stort och dessutom obalanserat mellan behandlingsgrupperna.

Antaganden

Studiens design byggde på vissa antaganden, bland annat att incidensen av ulkuskomplicationer (blödningar, perforationer och obstruktioner) i NSAID-grupperna skulle vara konstant över behandlingstiden. Incidensen av ulkuskomplicationer sjönk dock i NSAID-grupperna under studiens gång. Det var fler patienter med symtom från magen och med kliniska ulkus från NSAID-

grupperna som gick ur studien.

Då dessa patienter har högre risk för ulkuskomplicationer betyder det att NSAID-grupperna utarmades på högriskpatienter och blev mindre lika Celebra-gruppen. Detta gör att validiteten av resultaten från slutet av studien är tveksamt, både statistiskt och kliniskt.

Ulkuskomplicationerna ökade inte

Det är också viktigt att påpeka att för Celebra låg den tidsrelaterade incidensen av såväl gastrointestinala som alla andra biverkningar på samma nivå genom hela studien. Det var alltså inte så att det blev vanligare med ulkuskomplicationer för Celebra i slutet av studien!

Incidensen av ulkuskomplicationer skiljde sig således inte signifikant mellan Celebra och NSAID. Den kombinerade ändpunkten ulkuskomplicationer + symtomatiska ulkus var dock signifikant lägre för Celebra än för NSAID både vid 6 månader och vid total uppföljningstid.

Ett annat centralt antagande vid designen av studien var att frekvensen av patienter på lågdos-ASA skulle vara kring 11 procent, liksom i tidigare studier för Celebra. I CLASS stod 22 procent av patienterna på lågdos-ASA (upp till 325 mg/dygn), vilket enligt FDA minskat möjligheten att jämföra Celebra med NSAID avseende gastrointestinal säkerhet [1]. Den nya produkttexten i USA beskriver en fyrfaldigt ökad risk för ulkuskomplicationer efter 9 månaders be-

handling för Celebra + ASA jämfört med Celebra ensamt

Sammanfattningsvis pekar resultatet i CLASS i samma riktning oavsett om man tittar på 6 månader eller total behandlingstid trots faktorer som försvårar analysen av längre behandling. Studien ger inte entydigt svar på alla frågor som man hade hoppats på, men stödjer fullt ut övrig dokumentation [2, 3], där man funnit en kraftigt reducerad risk för gastrointestinala komplikationer för Celebra jämfört med traditionella NSAID.

Tomas Andersson

medicinsk rådgivare, Pharmacia
tomas.andersson@pharmacia.com

Roland Frösing

biträdande medicinsk chef, Pfizer

Referenser

1. www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01151.html
2. Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Maurath CJ, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1681-90.
3. Goldstein JL, Eisen G, Stenson W, Agrawal N, Bello AE, Fort JG, et al. Significant reduction in serious upper gastrointestinal (UGI) events with celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, compared with conventional NSAIDs. The SUCCESS I trial [abstract]. *Gastroenterology* 2001;120(S1):A105.

Patientansvarig läkares ansvar för hela patienten – obligat eller när PAL behagar?

■ HSN-ärende 3037/01:B1 avser en kvinna som anmält inskrivande ögonläkare för sexuella trakasserier, eftersom denne vid statusupptagandet inför en starroperation rört vid hennes bröst. Ögonläkaren tillbakavisade påståendet om trakasserier och hävdade att han genomfört den undersökning av hjärta och lungor som är klinikens standard inför alla operationer i narkos. Han kan därvid ha lyft eller flyttat patientens bröst för att kunna genomföra sagda undersökning. HSN konstaterade att ord stod mot ord varför anmälan inte kunde leda till disciplinåtgärd.

HSNs bedömning

I HSNs bedömning finns emellertid en passus som sårar: »Även om det sker alltmåra sällan, kan det inte betraktas som

fel (min kursivering) att en läkare inför en ögonoperation i narkos, gör en fysikalisk undersökning av hjärt- och lungfunktionen ... «

Här hade alltså ansvarig läkare genomfört en fullt korrekt, professionellt självklar inskrivningsundersökning och får i HSNs utlåtande besked om att detta sker alltmåra sällan men inte kan betraktas som fel!

Diabetes och hjärtinfarkt

Av handlingarna i ärendet framgår att patienten är född 1963, har insulinbehandlad diabetes och en genomgången hjärtinfarkt – onekligen ytterligare ett tungt vägande skäl för läkares undersökning. Som väntat härrörde HSNs yttrande från föredragande sakkunnig i ärenden rörande ögonsjukdomar. Efter som jag fann hans yttrande minst sagt