

# Sverige kan bidra till säkrare bedömning av läkemedel

**KJELL STRANDBERG**, professor, tidigare generaldirektör, Läkemedelsverket; för Svenska sällskapet för Pharmaceutical

Medicine och Stiftelsen för Pharmaceutical Medicine  
kjell.strandberg@ksab.nu

I ett internationellt perspektiv erbjuder de nationella hälsodataregistren och harmoniserade journalsystem vid samkörning med läkemedelsregistret möjligheter för uppföljningsstudier av läkemedel som saknar motstycke i de flesta andra länder. Sverige har den farmakologiska, kliniska och epidemiologiska kompetens och myndighet som krävs för att rätt kunna använda denna basresurs. För att maximera nyttan är det angeläget att snabbt tydliggöra formerna för användning av registren och finansiering av studier.

## Skärpt säkerhet

Under de senaste åren har säkerhetsaspekterna vid introduktion av nya läkemedel kommit att uppmärksammas i ökande omfattning. Helt nya typer av läkemedel med effekt på immunsystemet har utvecklats för behandling av autoimmuna sjukdomar och olika cancerformer. Antalet läkemedel som utgör antikroppar riktade mot specifika mål molekyler på cellytan har ökat kraftigt. Det stora flertalet av de nya läkemedlen är avsedda för kronisk behandling, ofta också av barn. Medan effekterna i ett korttidsperspektiv ofta har varit anmärkningsvärt goda är bilden ofullständig avseende effekt och säkerhet vid långtidsbehandling.

Ett antal tillbakadraganden av läkemedel från marknaden av säkerhetsskäl har ytterligare skärpt frågeställningen om säkerhetsriskerna för nya läkemedel är rimligt kända vid godkännandet. Även uppföljningen av läkemedlen i klinisk praxis har ifrågasatts. Är den kvalitativt adekvat och tillräckligt omfattande för att upptäcka nya säkerhetsrisker?

Den här utvecklingen har lett till ökad försiktighet vid godkännande av nya läkemedel, oftast i form av krav på fler studier på större patientgrupper och under längre tid, begränsningar av indikationer samt krav på uppföljningsstudier. Detta har i flera fall lett till fördröjd introduktion av viktiga nya läkemedel. Frågan om mer begränsad, villkorad introduktion av vissa läkemedel kopplad till bindande krav på specifika uppföljningsstudier (»conditional release«) har därför tagits upp. I den läkemedelslagstiftning som gäller från 20 november 2005 i EU finns denna möjlighet med. Samtidigt åläggs läkemedelsindustrin att i alla ansökningar för ett nytt läkemedel bilägga en »Risk Management Plan«. I denna plan ska man redogöra inte bara för dokumenterade biverkningar utan också för potentiella risker vid användning av produkten, hur man har tänkt följa upp dessa och hur man avser verka för att minimera riskerna.

## Vad Sverige kan bidra med

Den 13 oktober 2005 arrangerade Svenska sällskapet för Pharmaceutical Medicine och Stiftelsen för Pharmaceutical Medicine tillsammans med Läkemedelsindustriföreningen (LIF) ett möte med inbjudna representanter för biverkningskommittéerna, etikprövningsnämnderna, forskarsamhället, sjukvården,

Läkemedelsverket, Socialstyrelsen, Läkemedelsförmånsnämnden och läkemedelsindustrin. Syftet var att redovisa dagens system för säkerhetsuppföljning av läkemedel och identifiera vad Sverige kan bidra med för att förbättra riskbedömningen och patientsäkerheten vid läkemedelsbehandling.

## Program för riskhantering

Det finns inga riskfria läkemedel. Ett godkänt läkemedel har en dokumenterad positiv nytta-riskrelation. Det betyder att nyttan i förhållande till riskerna måste värderas vid varje behandling. Hur säkert ett läkemedel är beror dock ytterst på hur det används och hur väl riskerna är kända.

Läkemedelsföretagen har numera ett riskhanteringsprogram för varje läkemedel. Målsättningen är att redan från början och fortlöpande i ett läkemedels livscykel använda mest lämpade metodik för att identifiera, uppskatta, kommunicera och minimera riskerna för att därigenom etablera och bibehålla en gynnsam nytta-riskprofil för läkemedlet.

I företagets riskhanteringsarbete beskrivs riskprofilen, och en strategi för riskhantering dokumenteras. Detta arbete pågår kontinuerligt under läkemedlets livscykel, och för helt nya läkemedel rapporteras status regelbundet till myndigheterna.

## Biverkningsuppföljning och riskbedömning i dagens system

Biverkningsrapporteringen från hälso- och sjukvården startade 1965 och bedöms fortfarande vara av grundläggande betydelse, främst för att identifiera sällsynta biverkningar, nya oväntade interaktioner och trender i biverkningsmönstret. För ett läkemedel i klinisk användning åligger rapporteringsplikten alla offentliga och privata huvudmän. Detta gäller alla oförutsedda biverkningar och de biverkningar som tycks öka i frekvens. Värdet av spontanrapporteringen ska ses i ljuset av att:

- vid godkännandet är säkerhetsaspekterna studerade på en strikt avgränsad patientpopulation
- biverkningar vid långtidsanvändning är ofullständigt kända
- biverkningar i speciella patientgrupper och interaktioner med andra läkemedel, naturläkemedel och födoämnen är ofullständigt kända.

Spontanrapporteringens styrka är att den täcker hela patientpopulationen och är snabb. Svagheter är underrapportering, rapporteringsfrekvenser i stället för incidenser samt svårigheter att testa hypoteser. Man talar om »signalspaning« och att systemet är hypotesgenererande, vilket innebär att misstänkta

## SAMMANFATTAT

De personnummerbaserade nationella hälsodataregistren och de harmoniserade journalsystemen kommer vid samkörning med läkemedelsregistret att erbjuda utomordentligt goda möjligheter till uppföljning av läkemedels ef-

fekter, säkerhet och kostnads-effektivitet.

De kan också användas för kvalitetssäkring i vården genom jämförelser av resultat mellan olika behandlingssenheter och för studier av misstänkta biverkningar.

nya risker behöver värderas i särskilda studier. Säkerhetsarbetet inom EU bygger på samverkan mellan de nationella myndigheterna avseende rapportering och värdering av riskdata. Inom den europeiska myndigheten EMEA finns samarbetsorganet Pharmacovigilance Working Group, där underlag för europabeslut arbetas fram. I nuläget finns bara ett fåtal myndigheter, t ex Läkemedelsverket, med resurser/kompetens inom läkemedel-epidemiologi och samarbete med akademiska centra.

## Sveriges hälsodataregister

Exempel på nationella register framgår av Fakta 1. Det nationella registret för reumatoid artrit startade 1995/1996. I dag finns säkerhetsdata för ca 7 000 patienter behandlade med den nya generationens läkemedel mot reumatoid artrit. Rapportformulären är standardiserade och systemet har en direktkoppling till Läkemedelsverket.

Svenska hjärt-kärlregistren täcker de flesta hjärt-kärlsjukdomar. Genom att data tas in via Internet är de omgående tillgängliga för alla medverkande kliniker. Genom samkörning med vård- och dödsorsaksregistren kan patienterna följas upp.

Data från de nationella hälsodataregistrerna får bara användas för forskning och statistik. De får inte användas för tillsyn och beslut som påverkar den registrerade. Anonymiserade data är förstahandsvalet. Persondata får endast användas av etablerade forskargrupper och efter tillståndsgivning av etikprövningsnämnd. EpC gör sedan en oberoende prövning och anger förbehåll, t ex regler för säker hantering och att data ska förstöras efter en viss tid.

Från den 1 juli 2005 gäller nya regler för dataanvändning. Den stora skillnaden är att personnummer får användas för långtidsuppföljning. Det är inte möjligt att komma in i registren via Internet.

Dessa register har framgångsrikt använts för att visa t ex att 30-dagarsdödligheten i hjärtinfarkt har halverats under de senaste tio åren, att behandling av nyfödda med K-vitamin inte ökar risken för cancer och att TNF-antagonisterna sannolikt inte ökar risken för tuberkulos eller lymfom.

## Läkemedelsregistret och möjligheterna till samkörning

Sedan 1 juli 2005 registrerar Apoteket AB receptuppgifter i samband med utlämning av läkemedel på apotek. Alla data skickas till EpC, vilket möjliggör samkörning med andra register. För att behandlande läkare och farmaceuter ska få tillgång till uppgifterna krävs patientsamtycke. För de personuppgifter som får användas i läkemedelsregistret (endast öppenvård) får endast följande uppgifter registreras:

- inköpsdag, vara, mängd, dosering, kostnad och kostnadsreducering, enligt lagen om läkemedelsförmåner
- patientens personnummer och folkbokföringsort
- förskrivarens yrke, specialitet och arbetsplatskod men inte namn.

Data i läkemedelsregistret kan t ex användas för kontinuerlig uppföljning av långsiktig nytta-risk, praxisstudier-kvalitetsuppföljning av läkemedel i användning, redovisning av läkemedelsstatistik och epidemiologiska studier. Bevakningssystemet för registret innebär att misstankar om biverkningar kan studeras och följas upp. Övervakningen av möjliga nya samband är automatiserad.

Möjliga frågeställningar i studier med läkemedelsregistret som bas är:

- Ger läkemedel mot reumatoid artrit (Vioxx, Celebra) mindre risk för magsår?
- Hur ofta ger läkemedelsinteraktioner upphov till sjukhusbesök?

## FAKTA 1

### Nationella hälsodataregister

Vid Socialstyrelsens Epidemiologiska Centrum (EpC):

- Cancerregister
- Medicinskt födelseregister, inklusive missbildningsregistrering

- Patientregister
- Dödsorsaksregister
- Läkemedelsregister
- Dessutom bl a:
- Nationella registret för reumatoid artrit
- Svenska hjärt-kärlregistren

- Leder långtidsbehandling med inhalationssteroider till benskrighet?
- Finns det ett samband mellan kalciumblockerare och ökad risk för cancer?
- Hur ofta sjukhusvårdas diabetiker på grund av hypoglykemi orsakad av sulfonurider?
- Hur många barn och ungdomar behandlas med läkemedel mot psykiska problem?
- Ges läkemedelsbehandling på lika villkor oberoende av kön, ålder, social position, ekonomi eller bostadsort?

## Nytt nationellt kompetenscentrum

Den 4 oktober 2005 inrättades CPE, ett nationellt kompetenscentrum vid Karolinska institutet med uppgift att bedriva läkemedel-epidemiologisk uppdragsforskning åt främst industri och myndigheter. Såväl deskriptiva studier, t ex läkemedelsanvändning, som analytiska studier, exempelvis kohort eller fall-kontrollstudier, kan utföras. Tanken är att de goda förutsättningarna i Sverige med personnummer, register och kvalificerad sjukvård ska användas bättre. CPE ska kunna fungera som en del av ett EU-nätverk.

## Möjligheterna måste tas till vara på bättre sätt

För att förbättra möjligheterna att bedöma riskerna vid klinisk användning av nya läkemedel behöver den tidiga identifieringen av möjliga nya biverkningar och interaktioner stärkas och potentiella risker undersökas i uppföljande kliniska eller epidemiologiska studier.

Det svenska systemet med en effektiv verksamhetsuppföljning av hälso- och sjukvård och socialtjänst, inklusive personnummerbaserade nationella hälsodataregister, erbjuder utomordentliga förutsättningar för uppföljning av läkemedels säkerhet och effekter i klinisk användning. Tillkomsten av läkemedelsregistret har kraftfullt ökat potentialen i dessa avseenden. Registret kan också användas vid bedömningen av ett läkemedels nytta i ett kostnadsperspektiv. Regionaliseringen av biverkningsrapporteringen i Sverige erbjuder en närliggande kontakt med sjukvården som resulterat i högre kvalitet i rapporterna och möjligheter till rådgivning i de enskilda fallen.

Mer »uppsökande« verksamhet för nya läkemedel skulle kunna bidra till ökad rapportering. Rapportering från sjuksköterskor och patienter övervägs nu som ytterligare åtgärder för att öka rapporteringsfrekvensen. Elektronisk biverkningsrapportering direkt från journal bedöms kunna underlätta och öka rapporteringsbenägenheten påtagligt.

## Landstingen släpar efter

Det råder brist på lättillgängliga kliniska data för säkerhetsuppföljning. Registerdata är tidskrävande att ta fram. Redan av effektiviserings- och säkerhetsskäl i sjukvården behöver landstingen få till stånd ett elektroniskt baserat enhetligt journalsystem (dataregister); drömmen är att få ett gemensamt system på nationell nivå. Arbete pågår men långsamt. En samlad journal för den enskilde patienten skulle innehålla den så efterlängta-

de informationen om såväl läkemedelsförskrivning som ordination. Patient- och pensionärsorganisationer har framfört starka krav på tillgång till denna information, när man nu lärt att vad man trodde redan fanns i själva verket saknas. Ett samordnat journalsystem skulle i samkörning med andra register erbjuda utomordentliga möjligheter till uppföljning av läkemedels effekter, säkerhet och kostnadseffektivitet. En påtaglig fördel jämfört med de sjukdomsspecifika registren är att användning av ett läkemedel utanför specialiteten respektive besök hos andra läkare mera säkert täcks.

### Också för kvalitetssäkring

Registren borde också kunna användas för kvalitetssäkring i vården, eftersom man kan jämföra behandlingsresultaten för den egna verksamheten med andra kliniker och mottagningar, men också följa upp säkerheten vid introduktion av nya läkemedel där man har ingen eller begränsad erfarenhet.

Elektroniska förskrivarstöd med bl a interaktionsvarningar är exempel på ytterligare instrument som kan höja säkerheten vid läkemedelsbehandling. Här har också farmaceuterna viktiga uppgifter vid samtal med patienter i samband med medicinnuttag, läkemedelsgenomgångar på vårdhem och mottagningar och att säkra rutiner vid övergång mellan vårdformer.

### Slutsats

De personnummerbaserade nationella hälsodataregistren och den pågående harmoniseringen av journalsystemen kommer

att vid samkörning med läkemedelsregistret kunna erbjuda utomordentligt goda möjligheter till uppföljning av läkemedels effekter, säkerhet och kostnadseffektivitet. De kan också användas för kvalitetssäkring i vården genom jämförelser av resultat mellan olika behandlingseenheter och för studier av miss-tänkta biverkningar. Dessvärre används hälsodataregistren långt ifrån i den utsträckning som de borde med tanke på de värdefulla resultat som skulle kunna erhållas.

Formerna för användning av registren/journalerna för industrisponsrad uppföljning av säkerheten hos nya läkemedel har inte lagts fast. De möjligheter som de svenska systemen erbjuder i detta avseende saknar motsvarigheter i de flesta andra länder. Med tanke på de ökade kraven på patientsäkerhet är det därför av största vikt att denna fråga löses snarast.

Att svensk klinisk, farmakologisk och epidemiologisk expertis skulle kunna bidra på ett påtagligt sätt till att ta fram underlag för angelägna nytta-riskbedömningar av läkemedel får inte bara förbli en tilltalande tanke. Nu krävs att de som har ansvar för dessa frågor inom myndigheter, akademi och industri går »från ord till handling«!

**Presentatörer vid mötet:** Anita Berlin, Arvid Cronlund, Lars Klareskog, Ingemar Persson, Måns Rosén, Gunilla Sjölin-Forsberg, Ann-Christine Tauberman och Lars Wallentin.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*