

## LIF välkomnar förstärkta regler kring jävsfrågor

Att undersöka omständigheter kring biverkningar är inte fel, och LIF står helt och fullt bakom det förstärkta regelverket kring medicinska experters eventuella jäv.



**RICHARD BERGSTRÖM**  
VD, Läkemedelsindustriföreningen  
*richard.bergstrom@lif.se*

II Bengt Järhult ställer i Läkartidningen 8/2005 (sidorna 574-5) ett större antal frågor till läkemedelsföretaget Pfizer. Dessa frågor besvaras av Pfizer härintill. Två konkreta frågor ställs direkt till Läkemedelsindustriföreningen, LIF.

Den första frågan gäller vilka synpunkter LIF har på att ett företag kontaktar en patient som råkat ut för biverkningar. LIF har ingen egen information om omständigheterna i det åberopade fallet och kan och skall därför inte kommentera det. I rent allmänna termer kan det dock inte anses förgripligt att utforska omständigheter kring en biverkning.

### Förstärkt regelverk

Den andra frågans allmängiltiga innehåll gäller i praktiken experters eventuella jäv, även om frågan inte var formulerad exakt så. Det finns en sedan länge etablerad praxis och hävd att när medicinsk expertis uttalar sig i artiklar om produkter så skall eventuella jävsbindningar klart anges, såsom exempelvis sker här i Läkartidningen. Det är en ordning som LIF stödjer och vill se förstärkt. Vi kan i sammanhanget upplysa om att regelverket på området kommer att förstärkas och förtydligas, som ett resultat av pågående förhandlingar mellan den europeiska läkemedelsindustrin och det europeiska läkarförbundet. LIF står helt och fullt bakom detta.

### Har ändrat sin marknadsföring

Därutöver handlar mycket av inlägget om Pfizers marknadsföring av Celebra. I den frågan konstaterar LIF att branschens eget bedömningsorgan, Nämnanden för bedömning av läkemedelsinformation, NBL, har fällt Pfizers första annons för Celebra, med bedömningen att åsidosättandet har varit grovt. Pfizer har medgivit misstaget och därefter omedelbart ändrat sin annonsering. •

## Insikter och åsikter om hjärt-kärlsäkerhet med COX-2-hämmare

Den mycket snabba kunskapsutvecklingen om hjärt-kärlsäkerheten med COX-2-hämmare sammanfattas i denna artikel. Europeiska och amerikanska läkemedelsmyndigheternas förslag avseende förskrivning av COX-2-hämmare refereras. Artikelförfattaren professor Lars Wallentin redovisar också den egna forskargruppens medverkan i utvecklingen av blodpropps- och inflammationshämmande läkemedel vid hjärt-kärlsjukdom. Det snabbaste sättet att ta fram denna kunskap är genom ett fortsatt samarbete mellan kliniska forskare och läkemedelsindustrin, framhåller han.



**LARS WALLENTIN**  
professor i kardiologi, chef för Uppsala kliniska forskningscentrum (UCR)  
*lars.wallentin@ucr.uu.se*

II Distriktsläkare Bengt Järhult vädrar i Läkartidningen 8/2005 (sidorna 574-5) diverse kritiska åsikter om läkemedelsföretaget Pfizer för deras hantering av information om hjärt-kärlsäkerheten hos celecoxib (Celebra) i relation till presentationen av APC-studien [1] i december 2004. Samtidigt kastar han ur sig en del kränkande insinuationer kring ett yttrande av mig avseende hjärt-kärlsäkerheten hos celecoxib och rofecoxib (Vioxx) efter den preliminära presentationen av APPROVe-studien [2] och indragningen av rofecoxib i oktober 2004.

### Anledning till uppdatering

De slutliga resultaten från de två placebokontrollerade randomiserade studierna med rofecoxib (APPROVe-studien) och celecoxib (APC-studien) publicerades i den elektroniska versionen av New England Journal of Medicine 16 februari 2005 [1, 2]. I samma nummer presenterades också resultaten av en tredje placebokontrollerad randomiserad studie av parecoxib följt av valdecoxib vid kranskärlskirurgi [3]. Alla dessa tre studier visade en ökad frekvens hjärt-kärlhändelser vid COX-2-hämmarbehandling. Kunskapsläget om COX-2-hämmare har också varit föremål för diskussioner vid europeiska (EMEA) och amerikanska (FDA) läkemedelsmyndigheterna den 14-18 februari 2005.

Låt mig därför kort summera den mycket snabba kunskapsutvecklingen

om hjärt-kärlsäkerheten med COX-2-hämmare och mina insatser för att försöka bidra till utvecklingen av behandlingen av patienter med en kombination av artrit-artros och hjärt-kärlsjukdom.

### APPROVe-studien

APPROVe-studien [2] randomiserade 2 586 patienter med polyper i tjocktarmen till kontinuerlig behandling med rofecoxib 25 mg dagligen (n=1 287) dagligen jämfört med placebo (n=1 299) för att förebygga cancerutveckling i tjocktarmen. Studiens säkerhetskommitté beslöt att avbryta den randomiserade behandlingen i oktober 2004 på grund av en ökad frekvens av kombinationen transitoriska ischemiska attacker (TIA), stroke, instabil angina, hjärtinfarkt och kardiella dödsfall.

Vid avslutningen av studien uppgick de kardiella händelserna till 1,01 jämfört med 0,36 (RR 2,80, CI 1,44-5,45) och de cerebrovaskulära händelserna till 0,49 jämfört med 0,21 (RR 2,32, CI 0,79-6,74) per 100 patientår i rofecoxib- respektive placebogrupporna. Ökningen av dessa trombotiska händelser observerades efter 18 månaders behandling. Dock förelåg redan från början av behandlingen en ökning av blodtrycksnivån och från 6 månaders behandling en ökad frekvens av episoder av hjärtsvikt som vid slutet av behandlingen förekom 4,6 gånger oftare vid rofecoxib- än vid placebobehandling.

### APC-studien

APC-studien [1] randomiserade 1 935 patienter med tjocktarmspolypos till kontinuerlig behandling med celecoxib 800 mg (n=671) eller 400 mg (n=685) ■

per dag jämfört med placebo (n=679) för att förebygga cancerutveckling. Även denna studies säkerhetskommitté beslöt att avbryta den randomiserade behandlingen, vilket skedde i december 2004, på grund av en ökad frekvens av kombinationen stroke, hjärtinfarkt och dödsfall, vilken vid avslutningen av studien uppgick till 0,93 (RR 3,5, CI 1,4–8,5), 0,73 (RR 2,5, CI 1,0–6,4) och 0,29 händelser per 100 patientår i respektive grupper.

Samtidigt meddelade dock säkerhetskommittén i en pågående liknande studie med samma frågeställning (Pre-SAP), där 933 patienter randomiserats till 400 mg celecoxib dagligen jämfört med 628 patienter med placebo, att det inte fanns någon oroande ökning av frekvensen hjärt-kärlhändelser av celecoxib i denna studie. Vid en preliminär metaanalys av hjärt-kärlhändelser förelåg därför ingen statistiskt säkerställd ökad risk för hjärt-kärlhändelser under långtidsbehandling med 400 mg celecoxib per dag i de sammanslagna resultaten av dessa två studier.

Resultaten i APC-studien i kombination med de tidigare rapporterna av en ökad risk för hjärt-kärlhändelser vid långtidsbehandling med höga doser rofecoxib i VIGOR- [4] och APPROVE- [2] studierna ledde dock till att behandlingsförsöken avbröts i både APC- och Pre-SAP-studierna. I alla dessa studier var resultaten beträffande hjärt-kärlhändelser sidofynd med låg frekvens där tolkningen därför är osäker. Ingen av studierna var upplagd eller dimensionerad för att studera COX-2-hämmarnas effekter på hjärt-kärlhändelser. Studienas resultat leder därför inte till några säkra slutsatser utan är användbara endast som indicier.

Trots avsaknad av säkra vetenskapliga bevis anses dock denna samling av många indicier, vilka alla pekar i samma riktning, räcka som bevis för att långvarig kontinuerlig behandling med höga doser COX-2-hämmare, inkluderande även celecoxib, är förenad med en ökad risk för hjärt-kärlkomplikationer.

#### Normaldoser av celecoxib

Beträffande normala doser celecoxib, 200 mg per dag, talar tillgängliga resultat fortfarande för en tillfredsställande säkerhet avseende hjärt-kärlkomplikationer. I flera nyligen presenterade sammanställningar av epidemiologiska och observationella studier finns, liksom tidigare, ingen ökad risk för hjärt-kärlhändelser med celecoxib 200 mg per dag jämfört med placebo eller sedvanliga NSAID-läkemedel. Också de senast tillkomna publikationerna [5-7] indikerar, liksom tidigare, att celecoxib har en läg-

*Vår uppfattning är att det snabbaste sättet att ta fram denna kunskap är genom ett fortsatt förtroendefullt, välreglerat, offentligt reviderat, öppet och respektfullt samarbete mellan kliniska forskare och läkemedelsindustrin i enlighet med avtalet mellan Läkemedelsindustriföreningen (LIF) och Representantföreningen för utländska farmaceutiska industrier (RUFi).*

re risk för hjärt-kärlhändelser än rofecoxib och möjligen även en lägre risk än konventionella NSAID-preparat [5-7].

I en preliminärt presenterad randomiserad studie av patienter med Alzheimers sjukdom (ADAPT; Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial), vilken jämförde kardiiovaskulära händelser hos patienter randomiserade till tre års behandling med placebo (n=1 057), celecoxib 400 mg dagligen (n=704) eller naproxen (n=803), var frekvensen hjärt-kärlhändelser lika i placebo- och celecoxibgrupperna men högre vid naproxenbehandling.

Även avseende dessa studier måste det påpekas att ingen var upplagd eller dimensionerad för att utvärdera COX-2-hämmarnas eller NSAID-preparatens effekter på hjärt-kärlhändelser. Studierna ger därför endast indicier på att rofecoxib är förenat med en högre risk för hjärt-kärlhändelser än celecoxib och NSAID-preparat. Studierna ger fortfarande också stöd för en hypotes att celecoxib kan vara förenat med lägre risk för hjärt-kärlkomplikationer än NSAID-preparat. Tyvärr finns i dagsläget inga placebo-kontrollerade studier avseende olika NSAID-preparats kardiiovaskulära säkerhet vid långtidsbehandling.

#### Läkemedelsmyndigheternas genomgång

I detta osäkra kunskapsläget har såväl europeiska (EMA) som amerikanska läkemedelsmyndigheten (FDA) gjort samtida genomgångar av kunskapsläget under 14-18 februari 2005. I avvak-

tan på en slutliga värdering i april 2005 rekommenderar EMA i ett yttrande 17 februari 2005 [8] följande interimistiska åtgärder avseende förskrivning av COX-2-hämmare:

- kontraindikation mot COX-2-hämmare hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom och stroke;
- försiktighet med förskrivning av COX-2-hämmare till patienter med riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom;
- användning av lägsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid.

FDA:s officiella rekommendationer dröjer ännu några veckor efter möte i FDA:s rådgivande panel med 32 experter 16-18 februari 2005 [9]. Skillnaderna i FDA-panelens bedömning av risken för hjärt-kärlhändelser med rofecoxib gentemot celecoxib kan belysas av att omröstningen den 18 februari om preparatens tillstånd för fortsatt försäljning utföll 31-1 för celecoxib och 17-15 för rofecoxib [9]. För båda preparaten, liksom för flera andra COX-2-hämmare, rekommenderades varningstexter beträffande en ökad risk för hjärt-kärlkomplikationer och för användning vid samtidig hjärt-kärlsjukdom. EMA och FDA är eniga om behovet av ökad kunskap, och båda rekommenderar fortsatta kliniska prövningar av COX-2-hämmarnas hjärt-kärleffekter.

#### Vad är bästa behandlingen?

Hur skall vi i dagsläget och i framtiden bäst behandla patienter med den mycket vanliga kombinationen av hjärt-kärlsjukdom och besvärande värk och rörelsesvärigheter på grund av artrit och artros? NSAID-preparat och COX-2-hämmare är våra effektivaste läkemedel mot dessa sjukdomar. NSAID-läkemedlen ger dock ofta biverkningar och ökar risken för blödning från mag-tarmkanalen. Patienter med hjärt-kärlsjukdom får ofta behandling med läkemedel som ökar risken för besvär och blödningar från mag-tarmkanalen, t ex acetylsalicylsyra (ASA) och klopidogrel, vilka innebär en relativ kontraindikation mot NSAID-preparat. Naturligtvis finns alltid en möjlighet till kombination med protonpumpshämmare, vilket dock är förenat med sina egna risker och ökade kostnader. Kunskaperna om hjärt-kärl-effekterna av NSAID-preparat och COX-2-hämmare i kombination med blodproppshämmande läkemedel är förstås ännu mer begränsade än kunskaperna om behandling av patienter utan dessa läkemedel.

#### Olika behandling till olika patientgrupper

För att komma vidare i utvecklingen av behandlingen av kombinationen hjärt-

kärlsjukdom och ledsjukdom behöver vi mer kunskap och studier om vilken behandling som är lämpligast för olika patientgrupper. Vid båda tillstånden bidrar inflammation till sjukdomsutvecklingen. Hämmning av inflammationsaktiviteten har också visat sig förbättra båda tillstånden.

I ett 20-tal år har vår forskargrupp deltagit i utvecklingen av kunskaperna kring effekterna av blodpropps- och inflammationshämmande läkemedel vid hjärt-kärlsjukdom som t ex ASA, vilket är en kombinerad COX-1- och COX-2-hämmare. Vi har också under lång tid arbetat för och föreslagit flera läkemedelsföretag särskilda studier av effekter på hjärt-kärlsjukdom av direkt inflammationshämmande läkemedel som t ex COX-2-hämmare.

Sedan något år samarbetar vi med flera internationella forskargrupper om ett förslag på studier omfattande många tusen patienter vilka, med sponsring av Pfizer, skulle kunna klarlägga om COX-2-hämmning med celecoxib eller NSAID-läkemedel eller rena analgetika är den bästa behandlingen vid en kombination av atrit-artros och hjärt-kärlsjukdom avseende inte bara risken för stroke-hjärtinfarkt-död utan också livskvalitet och hälsoekonomi.

Vår uppfattning är att det snabbaste sättet att ta fram denna kunskap är genom ett fortsatt förtroendefullt, välreglerat, offentligt reviderat, öppet och respektfullt samarbete mellan kliniska forskare och läkemedelsindustrin i enlighet med avtalet mellan Läkemedelsindustriföreningen (LIF) och Representantföreningen för utländska farmaceutiska industrier (RUFİ).

**Avslutning**

Som avslutning vill jag upprepa mitt ytterande från oktober 2004 vilket, med smärre modifikationer efter de senaste månadernas nytillkomna kunskaper (kursiverade), ändå fortfarande förefaller mig ganska adekvat:

»Risken för hjärt-kärlkomplikationer vid behandling med coxiber har diskuterats intensivt under de senaste åren. På grundval av ett flertal nytillkomna studier framstår det klart att coxibernas hjärt-kärlsäkerhet inte *enbart* kan betraktas som en effekt av läkemedelsklassen coxiber utan måste bedömas för varje läkemedel för sig. De nytillkomna studierna stöder misstankarna om en ökad risk för hjärt-kärlhändelser vid *långvarig* behandling med *höga doser* rofecoxib och celecoxib. Däremot visar studierna ingen ökad risk för hjärt-kärlhändelser vid behandling med *ordinära doser* av celecoxib. Studierna indikerar i stället en lägre risk för hjärt-kärlhändelser

med celecoxib än rofecoxib och andra NSAID preparat. Det finns till och med underlag för en hypotes att den inflammationshämmande effekten av *ordinära doser* celecoxib skulle kunna ha en skyddande effekt mot hjärt-kärlhändelser *jämfört med NSAID-preparat*. För att veta om denna hypotes är sann krävs dock prospektiva randomiserade studier *av hjärt-kärleffekterna av ordinära doser celecoxib och NSAID preparat*, vilket också är under planering.«

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Medlem av den internationella ledningsgruppen för 4C-studien, som är en föreslagen placebokontrollerad läkemedelsprövning av celecoxib och NSAID-preparat avseende hjärt-kärlsäkerhet med sponsring av Pfizer. Forskningsbidrag från flera olika läkemedelsföretag till flera olika forskningsgrupper vid Uppsala kliniska forskningscentrum.

**Referenser**

1. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med. 2005 Feb 15; [Epub ahead of print]. <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/NEJMoa050405v1>
2. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med. 2005 Feb 15; [Epub ahead of print]. <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/NEJMoa050493v1>
3. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoelt A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. N Engl J Med. 2005 Feb 15; [Epub ahead of print]. <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/NEJMoa050330v1>
4. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2000;343:1520-8.
5. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. Lancet. 2005;365:475-81.
6. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: A population study of elderly adults. Ann Intern Med. 2005 Feb 8; [Epub ahead of print]. <http://www.annals.org/cgi/content/full/0000605-200504050-00113v1>
7. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, Jaskowiak J, Kishel L, Chittams J, et al. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. Ann Intern Med. 2005;142:157-64.
8. EMEA/62838/2005
9. FDA. <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01151.html>

**Matlåda någon?**

|| Väldigt få som spridit mantrat om att 9 av 10 sjuka kvinnor förlorar på att arbeta har följt sedvanliga journalistiska principer för forskningsgranskning när man utifrån olika ideologier kommenterat valda slutsatser.

Någonting måste vara fel, tänkte undertecknad. Mitt kära Karolinska institut får inte användas för vulgärideologisk propaganda. Inspirerad av Janne Josefsons variant på Balkanbuskvis – den orädda jakten på jugoslaviska gummor i otäcka byar – skummade jag rapporten med tropikhatt och skottsäker väst på.

Upplägget är en kvantitativ, enkätbaserad fall-kontrollstudie. Enkäter skickades till huvudsakligen lågavlönade kvinnor i åldrarna 30–55 år i fem län. Fallgrupp efter bortfall 231 långtids-sjukskrivna, kontrollgrupp 194 friska.

Trots andra intressanta observationer på det begränsade materialet har privatekonomin dominerat medierapporteringen: Hur kan det bli förlust av arbete?

Efter skatt är genomsnittligt självrapporterad medianlön 10 368 kr, och sjukpenning plus avtalsförsäkring 9 550 kr.

Sedan antas följande:

1. Arbetande betalar lunch ute enligt Konsumentverkets schablon (1 320 kr/månad, eller 66 kr per dag vid 20 arbetsdagar).
2. Arbetande betalar efter ett felaktigt

Studien, presenterad i form av en debattartikel i Dagens Nyheter, fick stort massmedialt genomslag, inklusive pressmeddelande från Karolinska institutet.