

Icke-interventionsstudier ger goda möjligheter till uppföljning

Ökad efterfrågan nationellt och internationellt kan förutses



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

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

Intresset för att studera läkemedels effekter och biverkningar i den kliniska vardagen har ökat högst påtagligt under senare år. Det finns flera anledningar till denna utveckling. I det kliniska prövningsprogrammet inför godkännande av nya läkemedel dokumenteras effekt och säkerhet i strikt selekterade patientgrupper med fasta doseringsregimer under en begränsad tidsperiod; ett scenario som ofta inte återspeglas när väl läkemedlet kommer i reguljärt kliniskt bruk. Patienter som får behandlingen kan också ha andra sjukdomar och andra läkemedel, och efterlevnaden av behandlingsrekommendationerna kan variera såväl i sjukvården som hos patienterna. Det finns risker för såväl över- som underbehandling, felbehandling, läkemedelsinteraktioner och uppträdande av tidigare okända biverkningar. Som följd av att flera allvarliga säkerhetsrisker upptäckts sent efter introduktionen av läkemedel på marknaden ställs nu också ökade krav på att förbättra metoderna för att i klinisk praxis upptäcka nya, allvarliga biverkningar.

Inom ramen för kvalitetssäkringsarbetet i hälso- och sjukvården har det blivit nödvändigt att utvärdera nytta/risk för etablerade behandlingsmetoder och jämföra resultaten med andra metoder liksom med nyintroducerade terapier. I dessa utvärderingar tas även kostnadsaspekten i beaktande. Den statliga myndigheten, Läkemedelsförmånsnämnden (LFN), som beslutar om läkemedel får ingå i förmånssystemet och priset för dessa, kräver att läkemedelsföretagen i sin ansökan presenterar hälsoekonomiska data som stöder nyttan med behandlingen i relation till andra relevanta terapier. Sjukvårdshuvudmännen har länge bedrivit noggrann uppföljning av läkemedelskostnaderna men visar nu också ett intresse för att bättre värdera kostnad i relation till klinisk nytta.

Många frågeställningar kan inte tacklas i sedvanliga kliniska prövningar, utan annan studiemetodik måste användas. Dessa studier går under benämningen icke-interventionsstudier och innebär att patientdata oftast analyseras med olika epidemiologiska metoder.

Vad Sverige kan bidra med

Den 12 oktober 2006 arrangerade Svenska sällskapet för Pharmaceutical Medicine och Stiftelsen för Pharmaceutical Medicine tillsammans med Läkemedelsindustriföreningen (LIF) ett möte med inbjudna representanter för forskarsamhället, sjukvården, etikprövningsnämnderna, Läkemedelsförmånsnämnden, Läkemedelsverket (LV), Socialstyrelsen, uppdragsföretag och läkemedelsindustrin.

Syftet var att utifrån ett antal konkreta exempel klarlägga vilka läkemedelsfrågor som kan besvaras med icke-interventionsstudier, redovisa metoder och kvalitetssäkring och värde-

ra hur möjligheterna att utföra denna typ av studier kan utgöra en konkurrensfördel för Sverige.

Grundläggande krav

Alla studier som genomförs i sjukvården och inte är kliniska prövningar är enligt Läkemedelsverkets definition icke-interventionsstudier (LVFS 2003:6). De omfattas inte av läkemedelslagstiftningen. Andra benämningar är observationsstudier, kartlägningsstudier, praxisstudier och uppföljningsstudier. För icke-interventionsstudier gäller att klinisk praxis alltid ska följas och att inga ytterligare diagnostiska procedurer eller övervakningsprocedurer ska tillämpas på patienterna [1, 2].

LIF har antagit bindande regler för företagssponsrade studier, som i tillämpliga avseenden bör gälla även för övriga studier (LIF, policy 2006:1). Således ska förskrivningen av läkemedel vara klart åtskild från beslutet att ta med patienten i studien. Läkemedlet ska förskrivas på sedvanligt sätt, och studien i sig får inte leda till ökad användning av läkemedlet. Studien ska vara godkänd av sjukvårdshuvudmannen och bedömas av regional etikprövningsnämnd. I studieplanen ska anges bakgrund, syfte och frågeställning, antal patienter, metoder för datainsamling, databearbetning och sammanställning, biverkningsrapportering och studierapportering. Patienterna ska få skriftlig information och ge skriftligt samtycke. En rapport bör vara klar senast 12 månader efter avslutad studie och delges deltagande kliniker och i förekommande fall berörd myndighet.

Exempel på frågeställningar:

- Kartläggning av behandlingspraxis
- Läkemedelseffekter i klinisk praxis
- Identifiering av medicinska behov och följsamhet till behandlingen
- Inverkan av olika behandlingsformer på besöksfrekvensen
- Kartlägga/verifiera/dementera risker
- Uppföljning av hur läkemedel används
- Kvalitetssäkring av riktlinjer
- Hälsoekonomiska utfall.

Datainsamling

I en icke-interventionsstudie har man få inklusionskriterier, t ex diagnos och behandling. Studierna baseras på insamling av

SAMMANFATTAT

Förutsättningarna för att genomföra icke-interventionsstudier (observationsstudier) har förbättrats genom pågående kvalitetsförbättring och samordning av patientjournalerna och tillkomsten av sjukdomsspecifika patientregister. **Uppföljning av effekt, säker-**

het och kostnadseffektivitet för läkemedel skulle kunna förbättras ytterligare om indikation för förskrivning ingick i Läkemedelsregistret.

Tillgång till denna typ av data kommer att efterfrågas än mer internationellt, en svensk konkurrensfördel.

data via formulär och/eller journal- och registerdata. I en tvärsnittsstudie insamlas data från en bestämd tidpunkt. De mest använda registren är cancerregistret, medicinska födelseregistret inklusive missbildningsregistrering, patientregistret, dödsorsaksregistret, läkemedelsregistret och landstingens olika kvalitetsregister. Registrans största värde ligger i att de kan kopplas ihop.

Läkemedelsregistret innehåller enbart uppgifter om alla läkemedel som förskrivits i öppen vård. Den 1 juli 2006 innehöll registret ca 93 miljoner recept och uppgifter om drygt 6 miljoner personer. Registret täcker 84 procent av all läkemedelsförskrivning. Den största bristen med registret är avsaknaden av diagnos och indikation. Data i läkemedelsregistret kan användas t ex 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.

Läkemedelsförmånsnämnden vill veta

Tillkomsten av Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) har inneburit krav på företagen att i uppföljande studier visa hur läkemedlen används i reguljär sjukvårdsverksamhet. Dessa data ger underlag för myndighetens värdering av om behandlingsskostnaderna står i rimlig proportion till behandlingsresultaten och om behandlingen är kostnadseffektiv jämfört med relevanta behandlingsalternativ.

Det samhällseliga helhetsperspektivet är det intressanta för LFN. Leder användningen av det nya läkemedlet till minskad sjukskrivning, färre förtidspensioneringar, minskade kostnader för äldre vården etc? Är det rimligt att betala mer för det nya läkemedlet?

POST-studien

Den av AstraZeneca utförda POST-studien (Prescription of statin study) är ett exempel på LFNs sätt att använda data från icke-interventionsstudier i sitt arbete. Studien genomfördes som följd av att LFNs beslut om subvention av lipidsänkaren Crestor (rosuvastatin) var villkorat: Crestor ska användas bara av patienter som inte når behandlingsmålen med simvastatin. AstraZeneca måste informera om denna förutsättning i sin marknadsföring. Företaget ålades redovisa hur läkemedlet använts i klinisk praxis och att redovisa data avseende långtidseffekter på morbiditet och mortalitet.

Studien var retrospektiv med 193 slumpvis utvalda sjukvårdsenheter, som informerats om Crestor genom konsultbesök från AstraZeneca. 2 068 patienter, medelålder 65 år, ingick i studien. De vanligaste riskfaktorerna var hypertoni 68 procent, ischemisk hjärtsjukdom 40 procent och diabetes 33 procent. Journaldata samlades in från de 10 senaste patienterna som hade förskrivits lipidsänkande behandling. Om gruppen innehöll ingen eller bara en patient som förskrivits Crestor inkluderades 1–2 patienter med sådan förskrivning. Prövningsformulären fylldes in med data från patientjournalerna och signerades av prövarna för riktighet och fullständighet. Ingen kontroll av data var planerad eller genomfördes. Ingen korrigerings gjordes efter insamlingen av formulären. Saknad information kodades som »ej tillgänglig«.

Studien visade att 4,5 procent av patienterna behandlades med Crestor, varav 91,6 procent fått Crestor som andrahandsval. 45 procent av patienterna som förskrivits Crestor hade provat två eller flera olika terapier före bytet. Den vanligaste orsaken till bytet var otillräcklig effekt av tidigare terapi. Två centra stod för 43 procent av förstahandsförskrivningarna,

medan ingen förskrivning av Crestor förekom vid 181 centra. Slutsats: Majoriteten av patienterna hade en eller flera riskfaktorer (95 procent) och hade fått råd om livsstilsförändringar (87 procent). Endast omkring 50 procent av alla patienter med lipidsänkande behandling nådde målvärdet för LDL-C, trots att de klassats som högriskpatienter. Patienter som förskrivits Crestor hade en större minskning av LDL och TC (totalkolesterol) än patienter som fick annan lipidsänkande terapi (beräknad från före behandling till senaste resultat under terapin). Största problemet med studien var alltför många saknade data. Därför är monitorering viktig även i denna typ av studier. LFN accepterade studieresultaten.

Läkemedelsbehandling efter akut hjärtinfarkt

Ett annat exempel är en registerstudie utförd av Socialstyrelsen, där behandlingsvalet relaterade till bostadsort, kön, utbildningsnivå och om man var svenskfödd eller inte. Samtliga förstagångsvårdade (28 604) för akut hjärtinfarkt 2003–2004 identifierades i patientregistret. Information om förskrivna läkemedel under juli–oktober 2005 kom från läkemedelsregistret. Uppgifter om överlevnad hämtades från dödsorsaksregistret och uppgift om utbildning från utbildningsregistret och födelseland från befolkningsregistret.

Studien visade ingen tydlig könsskillnad avseende vilket läkemedel man fick förskrivet efter hjärtinfarkt. Högutbildade fick i högre grad statiner. Utländskt födda patienter hämtade ut mindre av ASA (acetylsalicylsyra), statiner, betablockerare och ACE-hämmare.

TNF-hämmarbehandling och risk för tbc och lymfom

I en kliniskt initierad studie användes flera olika register för att besvara frågan om behandling med TNF-hämmare (etanercept, infliximab), liksom immunsuppressiva medel, ökar risken för tbc och lymfom [3]. En jämförelse gjordes avseende förekomsten av tbc och lymfom hos 11 500 patienter med reumatoid artrit (RA) behandlade med TNF(tumörnekrosfaktor)-hämmare, RA-patienter som inte fått TNF-hämmarbehandling och befolkningen i allmänhet med hjälp av dödsorsaksregistret, cancerregistret, patientregistret, befolkningsregistret, födelseregistret och tuberkulosregistret.

Tbc förekom oftare hos patienter med reumatoid artrit efter behandling med TNF-hämmare än i de övriga grupperna. Risken risk för lymfom var högre hos RA-patienter även innan de fick behandling med TNF-hämmare.

WARG-projektet och blödningsbiverkningar

En procent av befolkningen behandlades med warfarin. Den årliga risken för allvarlig respektive dödlig blödning uppskattas till 1–5 procent respektive 0,25–0,8 procent. Variationen i dosbehovet är stor. Målet för den kliniskt initierade WARG-studien (Warfarin genetics study) var att studera incidensen av letala och allvarliga blödningskomplikationer, genetisk variation och tid till maximal risk.

Studien var upplagd som en prospektiv sk nested fallkontrollstudie. Fallrekrytering, monitorering och kontakt med de 40 deltagande klinikerna var Internetbaserad. Studien omfattade 1 523 patienter (medelålder 64 år). 39 600 INR-värden med ordinationer och 6 600 läkemedelsordinationer ingår. Biverkningar har identifierats genom anmälningar, databassökningar och korskörning mot olika register, t ex slutenvårdsregistret och dödsfallsregistret.

Tjugonio gener av möjlig betydelse för 31 misstänkta allvarliga blödningar (varav 2 dödsfall), 32 kända dödsfall, 3 intrakraniella blödningar och 2 trombosor har identifierats. Två gener har betydelse för 34 procent av warfarinbehovet. Hos patienter

»Det finns goda möjligheter att höja bevisvärdet för icke-interventionsstudier med hjälp av moderna epidemiologiska och statistiska metoder.«

med blödning har 11 läkemedel som interagerar med warfarin identifierats. Analysen av dödsorsakerna pågår fortfarande.

Kvalitetsaspekter

Icke-interventionsstudier har lägre förklarande bevisvärde än randomiserade, kliniska prövningar. Många vetenskapliga frågeställningar kan dock inte studeras på annat sätt än med icke-interventionsstudier. Därför måste deltagande kliniker vara väl införstådda med skillnaden mellan klinisk prövning och icke-interventionsstudie, dvs kvalitets-, tids- och kostnadsaspekter. För industrisponsrade studier bör den medicinska avdelningen på företaget ansvara för projektet på samma sätt som för de kliniska prövningarna.

Det finns goda möjligheter att höja bevisvärdet för icke-interventionsstudier med hjälp av moderna epidemiologiska och statistiska metoder. Systematiska fel och osäkerhet i slutsatserna kan reduceras genom att använda matchade kontroller och stora krav på fullständiga bakgrundsfakta. Det är viktigt att använda standardiserade procedurer och data. Monitöring höjer kvaliteten på studien. Moderna metoder behöver användas – multivariata metoder och »data-mining« – för att göra effektiva, statistiska analyser.

Erfarenheter från etikprövningsnämndernas granskning

Ett problem som identifierats vid etikprövningsnämndernas granskning av ansökningar för icke-interventionsprövningar är bristen på samsyn avseende om ansökan över huvud taget skall prövas av nämnden i fråga om hur man bedömer studiens vetenskapliga värde. Det finns exempel på studier som begärts av LFN men avslagits på grundval av för lågt vetenskapligt värde. I avvaktan på att nämnderna får en gemensam policy i dessa frågor anses det viktigt att i ett följebrev till etikprövningsnämnden klargöra att ansökan avser ett forskningsprojekt och att man avser publicera resultaten.

Slutsats

Icke-interventionsstudier är ett sammanfattande begrepp för de patientstudier som inte regleras i läkemedelslagstiftningen. Det tillkom i samband med införande av GCP (good clinical practice)-lagstiftningen i EU. Begreppet är således nytt men inte studierna. Det nya är att dessa studier har kommit att bli så mycket mer efterfrågade och att förutsättningarna för att genomföra dem på en vetenskapligt hög nivå har förbättrats avsevärt. I första hand beror detta på det pågående arbetet med att kvalitetsförbättra och samordna patientjournalerna på regional nivå och tillkomsten av olika sjukdomsspecifika patientregister och läkemedelsregistret.

Tillsammans med redan befintliga personnummerbaserade nationella hälsoregister erbjuds nu mycket goda möjligheter till uppföljning av effekt, säkerhet och kostnadseffektivitet vid olika typer av intervention, som inte minst sjukvårdshuvudmännen bör använda sig av. Förutsättningarna för att ta fram värdefulla data om läkemedel är bäst tillgodosedda men skulle kunna förbättras avsevärt om diagnos och indikation för förskrivning ingick i läkemedelsregistret. Då kommer data från svenska icke-interventionsstudier med stor sannolikhet att efterfrågas än mer även internationellt.

■ *Presentatörer vid mötet: Viveka Åberg, Björn E Eriksson, Catharina*

Bergold, Måns Rosén, Helle Kieler, Anders Rane, Sverre Bengtsson, Bernard Huitfeldt och Ann-Christine Tauberman.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Thelander S. Observationsstudien är central vid flera medicinska frågeställningar. Men det finns risk för systematiska fel. *Läkartidningen*. 2001;98:794-6.
2. Järvholm B. En observationsstudie kräver grundlig eftertanke av läsaren. *Läkartidningen*. 2002;98:5631-7.
3. Asklung J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekblom A, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: Lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(10):1414-20.

Det finns fler än 30 000 artiklar i Läkartidningens artikelarkiv.

Som medlem i Sveriges läkarförbund når du arkivet via vår webbplats www.lakartidningen.se



Utmanande
saklig

Läkartidningen