

Legemiddelutprøvinger i allmennpraksis

■ ANJA MARIA BRÆND *lege og PhD-stipendiat ved Avdeling for allmennmedisin, HELSAM, UiO*

Legemidler bør prøves ut på pasienter som ligner på de som skal bruke medisinene, og de fleste resepter skrives ut i allmennpraksis. Vi har sett på klinisk utprøving av legemidler i allmennpraksis.

Klinisk forskning på legemidler

Legemiddelbehandling er den vanligste av alle medisinske intervensjoner, og forskning på legemidlers effekt er derfor et kjerneområde i klinisk forskning. Om lag 90 prosent av alle resepter skrives ut i allmennpraksis. Konklusjoner fra utprøvinger gjennomført hos selekterte pasienter i andre- eller tredjelinjetjenesten er ikke alltid overførbare til allmennpraksis. Det er derfor viktig at legemidler testes på samme pasientgrupper og i samme setting der de senere skal brukes. For en allmennpraktiker kan det være både interessant og lærerikt å delta i legemiddelutprøvinger. På den annen side er allmennpraktikere, som står for mesteparten av all reseptforordningen, potensiell målgruppe for studier med markedsføring av nye legemidler som primært formål, såkalte «seeding trials». De fleste allmennleger som deltar med rekruttering av pasienter til legemiddelutprøvinger, gjør dette trolig som del av sin kliniske praksis, mens enkelte har lagt opp til deltakelse i større skala gjennom etablering av en separat utprøvningsenhet i tilslutning til legepraksisen.

Utvikling av nye legemidler og klinisk utprøving av disse er svært ressurskrevende, er omfattet av et komplisert regelverk og foregår hovedsakelig i regi av internasjonal farmasøytisk industri. For at et legemiddel skal godkjennes, må effekt og sikkerhet dokumenteres gjennom bestemte typer studier omtalt som Fase I-III-studier (tekstboks til høyre). Fase IV-studier er slike som skjer etter at middelet er godkjent for markedsføring og handler blant annet om å etablere dokumentasjon for å søke godkjenning for nye behand-

lingsindikasjoner. De fleste forskerinitierte studier i allmennpraksis, det vil si studier som ikke er i regi av legemiddelindustri, er fase IV-studier. Disse kan komme opp med verdifull ny kunnskap med stor nytte for praktisk farmakoterapi. Mange har etterlyst flere uavhengige legemiddelutprøvinger i allmennpraksis, både for å sikre mer klinisk relevant forskning, og for å bidra til bedre kunnskap om trygg og effektiv bruk og om seponering av vanlige medikamenter.

Før en legemiddelutprøving kan settes i gang, må det foreligge godkjenning fra Statens legemiddelverk (SLV) og Regional etisk komité (REK). Det er fra 2004 et felles europeisk regelverk på legemiddelområdet, men det kreves godkjenning fra hver enkelt nasjonale myndighet der studien skal drives, det vil si SLV i Norge (1). Fra slutten av 1970-tallet og fram til rundt år 2000 var det i tillegg en frivillig, men vanlig brukt ordning for utprøvinger i allmennpraksis, der legemiddelindustrien også fikk forsøksprotokollene vurdert av Allmennmedisinsk Forskningsutvalg (AFU) (2). AFU vurderte studienes kvalitet og allmennmedisinske relevans. For studier som ble funnet å ha høy kvalitet og relevans, anbefalte AFU at allmennleger deltok i forskningen. Foruten å være en viktig helsepolitisk markering, bidro AFU-vurderingene også til å fremme kvaliteten på forskningen. Etter at denne frivillige ordningen gradvis stoppet opp etter år 2000, har AFU ikke bare mistet innflytelse, men også oversikt over hva slags forskningsprosjekter allmennpraktikere inviteres til å delta i. Slik det er i dag, er det ingen instanser som spesielt vurderer den allmennmedisinske relevansen av en legemiddelutprøving.

I 1994 bortfalt kravet om at nye legemidler skulle ha dokumentert en bedre effekt enn (beste) eksisterende behandling for å bli godkjent for markedsføring («behovsparagrafen») (3). Det ble etter dette tilstrekkelig at legemiddelet viste bedre effekt enn placebo og at nytten overstiger risikoen ved bruk (4). Forskningsetisk er imidlertid hovednormen i henhold til Helsinkideklarasjonen at nye medikamenter bør prøves ut i sammenligning med (beste) eksisterende etablerte behandling.

Vi har gjort et manuelt søk i arkivet til SLV, der alle søknader om kliniske legemiddelutprøvinger er lagret. Arbeidet er finansiert av Allmennmedisinsk forskningsfond. Søknader fra 1998 til 2007 ble gjennomgått, totalt 2054 søknader om legemiddelutprøvinger i Norge. Totalt 196 studier var planlagt utført helt eller delvis i norsk allmennpraksis og fullført fra 1998 til 2012 (5). Figuren viser utprøvinger i allmennpraksis, både rene allmennpraksisstudier og kombinasjoner med andre spesialiteter. Generelt var det en nedgang i antall legemiddelstudier i Norge i denne perioden (1), som i flere andre vestlige land, men antallet allmennpraksisstudier viser ikke tilsvarende nedgang.

RESULTATER: Legemiddelforskning i norsk allmennpraksis

Av de 196 studiene var 93 prosent multinasjonale studier, 96 prosent drevet av legemiddelindustrien og 77 prosent var studier med pasienter både fra allmennpraksis og spesialisthelsetjenesten. Bare to prosent av alle norske legemiddelutprøvinger var rene allmennpraksisstudier. Til sammen var 23 000 norske

FASE I: Humanfarmakologiske studier. Første utprøving på mennesker (ofte friske frivillige), undersøkelse av sikkerhet.

FASE II: Terapeutisk eksplorative studier. Undersøkelse av dose-respons hos små grupper pasienter. Ofte surrogatendepunkter.

FASE III: Terapeutisk bekreftende studier. Undersøkelse av effekt og sikkerhet og sammenligning med placebo eller standard behandling hos større pasientgrupper helst med harde endepunkter.

FASE IV: Terapeutisk bruk. Studier med nye problemstillinger og nye endepunkter på allerede godkjente legemidler hos større pasientgrupper.

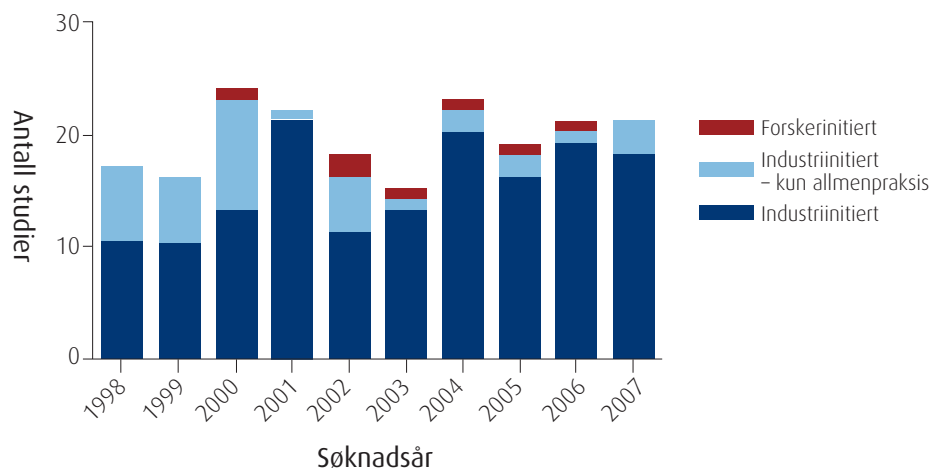


pasienter planlagt inkludert i disse studiene, fra åtte til 2500 pasienter i den enkelte studie, altså et stort spenn i størrelsen på studiene. Det er viktig at legemiddelutprøvinger ikke er så små at de ikke kan gi gyldige resultater, eller unødvendig store slik at pasienter deltar i forskning formålsløst. Det var også stor variasjon i hvor mange leger som var med i studiene, fra én til 402 leger. 831 allmennpraktikere var utprøver i en eller flere studier, det vil si omkring 20 prosent av norske allmennleger i 2002. De fleste var utprøver bare i en studie, mens noen få gjorde dette ofte, opp til 36 ganger i løpet av denne tiårsperioden. Bare 0,7 prosent av allmennpraktikerne var tilknyttet de allmennmedisinske universitetsmiljøene. Likeledes var det stor forskjell på betalingen (honorar og dekning av utgifter) til legene, fra ingen betaling til 108 000 kroner per pasient. Det var flest studier på diabetesmedisiner (21 prosent), fulgt av legemidler ved obstruktiv lungesykdom (12 prosent), midler med virkning på renin-angiotensinsystemet (10 prosent) og lipidmodifiserende legemidler (10 prosent).

Mer uavhengig legemiddel-forskning i norsk allmennpraksis?

Bare en titel av norske legemiddelstudier foregikk i allmennpraksis, og nesten alle var i regi av legemiddelindustrien uten involvering av allmennmedisinske universitetsmiljøer. Vi mener det bør gjøres mer legemiddelforskning i allmennpraksis, spesielt uavhengig forskning. Allmennmedisinsk forskningsfond ble etablert i 2007 og har økt mulighetene for uavhengig allmennmedisinsk forskning. En del andre europeiske land har velfungerende faste forskernettverk, der allmennleger opparbeider erfaring og har fasiliteter som gjør det lettere å inkludere pasienter i kliniske studier. For tiden arbeides det med en utredning om et mulig norsk allmennmedisinsk forskernettverk, blant annet basert på erfaringer fra Storbritannia og Nederland. Slike forskernettverk vil kunne gjøre det lettere å drive uavhengig legemiddelforskning i norsk allmennpraksis.

GRAF. Antall legemiddelutprøvinger med søknadsår 1998-2007 i norsk allmennpraksis. Industriinitierte studier som var planlagt i allmennpraksis sammen med andre spesialiteter er vist med mørkeblått, rene allmennpraksisstudier i lyseblått. Alle forskerinitierte studier foregikk bare i allmennpraksis.





SELEKTIV PUBLISERING AV FORSKNINGSRISULTATER: *Et internasjonalt problem*

Det er i Helsinkideklarasjonen krav om at forskningsresultater skal gjøres allment tilgjengelige. Systematiske litteraturoversikter har påpekt systematiske skjevheter ved industrifinansierte legemiddelstudier (6). Dette er spesielt knyttet til manglende og selektiv publisering av resultater og hyppigere rapportering av positive resultater sammenlignet

ICPC-DIAGNOSE	N	%	KUN AP
T90 Diabetes mellitus ikke-insulinavhengig	44	20.2	1
K86 Hypertensjon ukomplisert	22	10.1	7
R96 Astma	19	8.7	4
T93 Lipidstoffskifte forstyrrelse	18	8.3	2
R80 Influensa	11	5.0	7
L89 Hoftelddsartrose	7	3.2	2
L90 Kneleddsartrose	7	3.2	3
N89 Migrene	7	3.2	1
R95 Kronisk obstruktiv lungesykdom	6	2.8	2
P76 Depressiv lidelse	5	2.3	2
Andre diagnoser totalt	72	33	19

TABELL. De ti vanligste inklusjonsdiagnoser for kliniske studier med søknadsår 1998–2007 i norsk allmennpraksis.

med ikke-kommersielle studier. En konsekvens av selektiv publisering er skjevheter i kunnskapsoppsummeringer basert på publisert evidens (7). Når dette igjen nedfelles i kunnskapsbaserte kliniske retningslinjer, kan det til syvende og sist medføre at behandlingsbeslutninger for den enkelte pasient treffes på feil grunnlag, samtidig som legemiddelkostnadene for samfunnet blir unødvendig høye. Vi arbeider for tiden med å undersøke hvor mange av de norske allmennpraksisstudiene som har blitt publisert.

På tross av tiltak som påbudt forhåndsgistrering av kliniske studier fra 2005, er det generelt fortsatt mange studier der resultatene aldri blir offentlig tilgjengelig. For tiden pågår et internasjonalt arbeid for offentliggjøring av alle resultater fra kliniske studier, både nye og gamle. «All Trials Registered, All Results Reported», alltrials, er et initiativ fra flere organisasjoner og enkeltpersoner, bl.a. BMJ, James Lind Initiative, the Centre for Evidence-based Medicine, Sense About Science og Ben Goldacre. I løpet av 2013 har

- hvem, hva, hvordan?

Konnet (1-27966) er godkjent for følgende spesialiteter:

- ALLMENNMEDEISIN (klinisk emnekurs, 15 timer)
- GERIATRI (valgfritt kurs, 15 timer)
- PSYKIATRI (valgfritt kurs, 15 timer)
- KLINISK FARMAKOLOGI (valgfritt kurs, 15 timer)
- INDERMEDEISIN (valgfritt kurs, 15 timer)

For fullstendig program og påmelding,
se: www.nal.no/legemiddel.

Hvilke plager for eldre?
Hvem skal behandles for hva
– og hvordan? Nyttige strategier
med polyfarmasi, dårlig
etterlevelse og støtte av om-
sørgende vil bli presentert,
og det vil bli anledning til spør-
smål og diskusjon. Kom gjerne for
de en kassettikk du vil dele!

The screenshot shows the AllTrials website with the headline "All Trials Registered | All Results Reported". A red button with a plus sign and the text "AllTrials" is in the top left. Below the headline is a navigation menu with links: home, why this matters, comments, organisations, contact, about, news. The main content area contains text in Norwegian explaining the importance of reporting clinical trial results and a "Sign the petition" form. The form includes fields for First Name, Last Name, Email, Country, and Occupation, and a text area for a comment. A "Sign now" button is at the bottom left of the content area.

de fått over 50000 underskrifter, og svært mange sentrale institusjoner har støttet arbeidet for at alle kliniske studier skal registreres og at alle resultater blir rapportert. De har fått myndigheter både i EU og USA på glid for å tvinge fram offentliggjøring av kliniske forskningsresultater, blant annet på legemidler, men målet er ennå ikke nådd.


Jeg oppfordrer alle til å støtte dette arbeidet. Se www.alltrials.net.

REFERANSER

1. Bjørnhaug E, Aaløkken I: Klinisk utprøving i Norge. Omfang og type utprøvinger de siste 10 årene. *Nor Farm Tidsskr* 2010; 12–14.
2. Holtedahl KA, Meland E: Drug trials in general practice: Time for a quality check before recruiting patients. *BMJ* 2007, 335: 7.
3. Woxholt S: Registrering av legemidler – prosedyrer og dokumentasjonskrav. *Nor Farm Tidsskr* 2009; 14–15.
4. St. meld. nr. 18 (2004–2005). Rett kurs mot riktigere legemiddelbruk. (<http://www.regjeringen.no/nb/dep>

hod/dok/regpubl/stmeld/20042005/stmeld-nr-18-2004-2005-.html?id=406517)

5. Braend AM, Jensen KB, Klovning A, Straand J: Clinical drug trials in general practice: a 10-year overview of protocols. *Trials* 2013, 14: 162.
6. Lundh A, Sismondo S, Lexchin J, Busuioac OA, Bero L: Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 12:MR 000033.
7. Lehman R, Loder E: Missing clinical trial data. *BMJ* 2012, 344: d8158.

 a.m.brand@medisin-uio.no

