

Alfadil – positiv dokumentation för säkerhet saknas

Positiv dokumentation för Alfadils säkerhet vid långtidsanvändning saknas. Däremot visade ALLHAT att Alfadil har betydande brister när det gäller säkerhet. Pfizers agerande visar på bristande samhälls ansvar. Vad gör läkarna inom Pfizer för att påverka företagsledningen att acceptera evidensbaserad medicin och vetenskapliga resultat som är negativa för företagets produkter?

CURT FURBERG

MD, Chair, Steering Committee, and Principal Investigator ALLHAT, Professor of Public Health Sciences, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, North Carolina, USA
cfurberg@wfubmc.edu

■ Tre av läkarna vid svenska Pfizer AB framhåller i ett debattinlägg i Läkartidningen 49/2003 (sidorna 4112-3) att Alfadil på ett säkert sätt kan användas vid hypertoni och benign prostatahyperplasi (BPH). Problemet för författarna är att de inte kan ange något vetenskapligt stöd för sina påståenden.

Långtidsstudie saknas

Ännu mer än 10 år efter lanseringen av Alfadil på marknaden har företaget inte genomfört någon kontrollerad långtidsstudie för att dokumentera effekt eller säkerhet med Alfadil. Baserat på Pfizers egen dokumentation vet därför varken Pfizer-läkarna eller någon annan hur stora riskerna är vid användning av Alfadil under längre tid (några år).

Det enda man kan luta sig mot är troligen få spontanrapporterade biverkningar. Bevisvärdet av detta är lågt; hur vanligt är det att inträffade fall av hjärtsvikt inrapporteras som biverkning av läkemedel? »The absence of evidence should not be confused with evidence of absence«!

Attacken missar målet

Eftersom företaget inte har några egna studier att referera till väljer författarna strategin »anfall är bästa försvar« och attackerar den av National Institutes of Health genomförda ALLHAT-studien, världens största hypertoni-studie någonsin. I denna studie jämfördes Alfadil bl a med lågdos klortalidon. Attacken missar målet eftersom författarna inte besvarat sig med att efterforska korrekta uppgifter. Man hävdar t ex att hjärtsviktdiagnostiken i ALLHAT »måste bedömas

med stor försiktighet« eftersom diagnosen endast validerats hos 39 patienter. Sanningen är att validering skett i mer än 2 000 fall.

Välgrundat beslut avbryta Alfadil-armen

ALLHAT visade att hjärtsviktrisen fördubblades med Alfadil. Samtidig behandling med ACE-hämmare eller betablockerare, båda med väldokumenterad effekt mot hjärtsvikt, reducerade den ökade risken med Alfadil, men kunde inte förhindra att behandling med Alfadil ändå medförde en ökad sviktrisk. Beslutet att av etiska skäl avbryta Alfadil-armen i ALLHAT-studien var därför väl underbyggt.

Sviktrisen sannolikt större vid BPH

Vid BPH är sannolikheten lägre för att Alfadil-behandlade patienter även behandlas med diuretika, betablockerare eller ACE-hämmare. Frånvaro av detta partiella skydd torde innebära att risken för hjärtsvikt är större då Alfadil används vid BPH än vid hypertoni. Järhult och Lindahl har goda skäl att ställa sina frågor. Det är svårt att argumentera mot återhållsamhet med användning av Alfadil vid BPH.

Fasstexten oförändrad

Mer än tre år efter det att Alfadil-armen i ALLHAT-studien avbröts är indikationen i Fass-texten för Alfadil fortfarande »essentiell hypertoni« utan några inskränkningar. Vad har läkarna inom Pfizer gjort under dessa tre år för att begränsa indikationen?

Av marknadsföringen att döma tycks inte ens företagsrepresentanter anse att Alfadil är ett lämpligt förstahandsval vid hypertoni. I stället har man riktat in sig på att marknadsföra Alfadil för kombinationsbehandling, bl a med annonser om att Alfadil är »en perfekt partner vid hypertoni-behandling«. Det påståendet kostade Pfizer 60 000 kr efter granskning av Läkemedelsindustrins informationsgranskningsman (IGM).

Pfizer-läkarna hävdar i sitt inlägg att »många kliniskt verksamma kollegor till Järhult och Lindahl har enligt vår erfarenhet den information de behöver för användningen av Alfadil« samt »att använda Alfadil som hypertoni-medel är, precis som tidigare, säkert«.

Information som läkare behöver

Den information patienter och läkare behöver för att värdera läkemedel är att medlen gynnsamt påverkar risken för sjuklighet och dödlighet till följd av sjukdomen och att biverkningarna vid långtidsbehandling är rimliga i förhållande till alternativa behandlingar. Positiv dokumentation för Alfadils säkerhet vid långtidsanvändning saknas. Däremot visade ALLHAT att Alfadil har betydande brister när det gäller säkerhet.

Vad gör Pfizers läkare?

Pfizers agerande visar på bristande samhälls ansvar. Vad gör läkarna inom Pfizer för att påverka företagsledningen att acceptera evidensbaserad medicin och vetenskapliga resultat som är negativa för företagets produkter? •

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Av marknadsföringen att döma tycks inte ens företagsrepresentanter anse att Alfadil är ett lämpligt förstahandsval vid hypertoni.

Slutreplik:

Furberg och ansvaret

Furbergs dåligt underbyggda kritik kan skapa en ogrundad oro hos läkare, vilket i förlängningen kan skada patienter. ALLHAT har, som framgår av läkemedelsmyndigheternas bedömning, inte visat att Alfadil orsakar hjärtsvikt. Således kan Alfadil, precis som tidigare, användas vid hypertoni och benign prostatahyperplasi med beaktande av andra sjukdomar som kan kräva annan samtidig behandling.

LEIF LOHM
medicinsk rådgivare hjärta-kärl
leif.lohm@pfizer.com

ERIK LINDH
biträdande medicinsk chef hjärta-kärl

ROLAND FRÖSING
biträdande medicinsk chef urologi;
samtliga vid Pfizer Sverige, Täby

II Curt Furberg framför i sitt inlägg dåligt underbyggd kritik mot Pfizer samt undertecknade personligen gällande användningen av Alfadil och vårt tidigare svar till Järhult och Lindahl.

Alfadil och dokumentation

I kontrast till Furbergs kritik kan vi konstatera att kunskap och erfarenhet av Alfadil finns från ett stort antal studier samt mångårig erfarenhet med fortlöpande granskning av biverkningsförekomst på det sätt som sker för alla registrerade läkemedel. Om Furberg är kritisk mot den av läkemedelsmyndigheter världen över accepterade processen för registrering och övervakning av läkemedel får det stå för honom. Vi delar inte den åsikten.

Vi finner att processen fyller sin funktion. Den är komplicerad och kräver därför att vi som är inblandade ständigt strävar efter förbättring, vilket också sker. Myndigheterna och läkemedelsindustrin har här ett gemensamt mål i att få en så säker hantering av läkemedel som möjligt. Andra än vi som är inblandade ska naturligtvis bedöma om vår strävan varit framgångsrik. Vi är dock övertygade om att myndigheterna inte skulle acceptera en process som är otillfredsställande.

Validering av 2 000 fall av hjärtsvikt

Furberg anser att vi saknar korrekta uppgifter om hjärtsviktsdiagnosen i ALLHAT. Man bör notera att hjärtsviktsdiagnosen som diskuterats inte bara begränsar sig till hospitalisering och död (vilket man i efterhand försökt granska till viss del) utan även polikli-

nisk hjärtsvikt. Vi baserar vår kommentar på redovisade resultat i vetenskapliga publikationer [1-3]. Furbergs uppgift om 2 000 fall saknar referens. Var finns detta publicerat?

Villkor för korrekt tolkning

Eftersom hjärtsvikt är en svår diagnos är det extra betydelsefullt för en korrekt tolkning av resultaten att:

1. Monitorering sker på provningscentret. Bör genomföras i syfte att undvika och korrigera felaktiga uppgifter.
2. Endpointmanual finns. En tydlig manual författad av endpointkommittén. Den nyttjas av endpointkommittén vid dess bedömning samt beskriver för provaren hur diagnoser ska ställas i den specifika provningen. Man undviker då felaktigheter beroende på att kommittén och proverna ställer diagnosen på olika grunder.

Båda dessa punkter är de för studien ansvariga skyldiga att beakta enligt internationella (ICH-GCP) och svenska (Läkemedelsverkets Föreskrifter för klinisk provning) riktlinjer. Pfizer Sverige fullgör skyldigheten genom att monitorera varje center samt ha endpointmanual i studier av ALLHATs karaktär.

Vi kan inte, i aktuella publikationer, finna att Furberg som ansvarig för ALLHAT uppfyller punkterna 1-2 [4]. Varför? Vi vill inte tro att Furberg har lägre ambitioner än Pfizer, varför vi finner förhållandet märkligt. Att göra stickprov på en liten del av studiepopulationen är inte lege artis, enligt vår mening. Risken för felaktiga slutsatser är uppenbar, särskilt när det gäller komplicerade diagnoser som hjärtsvikt! ALLHAT har också mött kritik i ett flertal fall [5-12].

Indikationstext och anmälan till IGM

I LT 49/2003 (sidorna 411-2-3) har vi redogjort för hur revideringen av indikationstexter går till och hur det har påverkat texten för Alfadil. Vi finner det mest beklämmande för Furberg själv att han

inte beaktat det innan han beslår oss med att inte ha tagit vårt ansvar.

Annonsen »Alfadil – en perfekt partner« fälldes för formuleringen »perfekt«. Den medicinska grunden avseende Alfadil som lämpligt kombinationsläkemedel vid hypertoni kritiserades inte utan enbart semantiken. Vi beklagar användningen av ordet, men finner det föga sannolikt att förskrivande läkare anser formuleringen graverande, och den är knappast avgörande för deras läkemedelsval.

Välkomnar saklig debatt

Sammanfattningsvis välkomnar vi en saklig och nyanserad debatt. Vi finner dock att Furbergs dåligt underbyggda kritik kan skapa en ogrundad oro hos läkare, vilket i förlängningen kan skada patienter. ALLHAT har, som framgår av läkemedelsmyndigheternas bedömning, inte visat att Alfadil orsakar hjärtsvikt. Således kan Alfadil, precis som tidigare, användas vid hypertoni och benign prostatahyperplasi med beaktande av andra sjukdomar som kan kräva annan samtidig behandling.

Avseende diagnosen hjärtsvikt i ALLHAT kvarstår frågetecknen. Att studien är stor innebär inte med automatik att den i alla delar håller en oantastlig kvalitet. Däremot anser vi att ALLHAT fyller en viktig funktion som en studie bland andra i den samlade dokumentationen kring hur hypertoni behandling ska bedrivas.

Referenser

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad
med fullständig referenslista.

Kommentar

I ett kommande nummer publicerar vi en kommentar som speglar svenska läkemedelskommittéers syn på användningen av Alfadil.