

# Evidensbaserade val av läkemedel

Evidensbaserad medicin vilar på tre lika viktiga ben – en klinisk bedömning av den unika patienten i den specifika vårdssituationen, evidensbaserade riktlinjer och patientens preferenser.

För alla som ordinerar läkemedel ingår det att på ett sakligt och metodiskt sätt värdera den information som ges om olika behandlingar. Ett första steg är att förvissa sig om att andra behandlingsmetoder har övervägts och att indikationen för läkemedelsbehandling är tillräckligt stark. Ett klart mål med läkemedelsbehandlingen bör formuleras och det ingår också att värdera hur troligt det är att målet kommer att uppnås.

Läkemedel tas fram under olika faser. Efter grundläggande studier avseende bland annat mekanism är det tillsynsmyndigheter (EMA eller FDA) som avgör om det ska ges tillstånd att starta upp kliniska studier på människa.

I fas I undersöks läkemedlet på ett mindre antal friska frivilliga personer, avseende framförallt toxicitet, farmakokinetik, farmakodynamik och de allra vanligaste biverkningarna. Under fas II letar man för första gången efter en effekt mot den sjukdom som man vill behandla. Detta görs på en lite större patientgrupp (> 25 deltagare).

I fas III studeras effekt mot sjukdomen jämfört med placebo eller befintliga behandlingar. Ofta studeras kliniskt relevanta utfallsmått, ibland surrogatmått. I de fall som man har använt surrogatmått i fas III-studier eller endast gjort mycket små studier, exempelvis pga att sjukdomen är ovanlig, kan tillsynsmyndigheten kräva in en fas-IV-studie som framförallt handlar om säkerhet över tid. Fas IV generellt är en övervakning av biverkningar när läkemedlet finns på marknaden.

Den ojämförligt bästa metoden för att utvärdera effekt av läkemedel är randomiserade kontrollerade studier (RCT), dvs fas III. Då uppnås en balans mellan olika störfaktorer så att det enda som skiljer grupperna åt är om de har fått läkemedlet eller inte. Men om deltagarna i en studie starkt avviker från den population som läkemedlet ska användas av måste det likafullt ifrågasättas om resultaten är valida (generaliserbara).

Metaanalyser (statistiska sammanvägningar) av ett större antal RCT uppnår den högsta graden av statistisk säkerhet för att utvärdera ett läkemedel. Här gäller det dock att vara uppmärksam på att de studier som inkluderas i metaanalysen är tillräckligt homogena för att vägas samman samt att metaanalysen har föregåtts av en korrekt genomförd systematisk litteraturgranskning.

Lättaste sättet att förstå effekten av ett läkemedel är den absoluta riskskillna-

den (ARR) mellan icke-behandlade och behandlade patienter. Det inverterade värdet ( $1/ARR$ ) uttrycker "number needed to treat" (NNT). Vid perfekta förhållande har varje behandlad individ nytta av terapin och NNT är 1. Om däremot den absoluta riskskillnaden är 0,01 blir NNT 100 under den angivna tidsperioden (av 100 behandlade individer har en individ nytta av behandlingen).

Ett vanligt sätt att beskriva effekten av läkemedel är relativ risk (risken i behandlingsgruppen dividerat med risken i kontrollgruppen) men då gäller det att vara vaken över vilken risknivå det handlar om. Om den absoluta risken minskar från 2 till 1 eller från  $2/106$  till  $1/106$  blir den relativa riskreduktionen (RRR) 0,5 i bägge fallen trots att den absoluta "vinsten" av förändringen i det första fallet är mycket större än i det andra. För samtliga effektmått gäller också att de är behäftade med en statistisk osäkerhet beroende på hur stort underlaget är. Ett 95 % konfidensintervall innefattar det sanna värdet i 95 % av alla teoretiskt möjliga undersökningar. För praktiska ändamål kan ett 95 % konfidensintervall tänkas uttrycka att det sanna värdet med 95 % säkerhet befinner sig någonstans inom det intervall som anges. Budskapet är således att inte enbart fixera sig vid punkttestimatet.

En annan viktig aspekt är att diskutera de utfallsmått som använts. Är det variabler som är viktiga för patienten såsom död, allvarliga händelser eller livskvalitet? Eller rör det sig om surrogatmått såsom olika laboratorievärden eller PFS (progression-free survival)? Även om effekten är statistiskt signifikant behöver det således inte ha någon betydelse. Här gäller det att använda sitt kliniska omdöme.

Säker information kring läkemedlets biverkningsprofil kan vara avgörande. Allmänt gäller att ju längre ett preparat har funnits på marknaden, desto mer troligt är det att allvarliga men ovanliga biverkningar har hunnit ge sig till känna. "Number needed to harm" (NNH) beräknas på motsvarande sätt som NNT. Värdet på NNH måste sättas i relation till vilken biverkan det handlar om.

## Hjälpmiddel för att hitta tillförlitlig information om läkemedel

### CLINT

Läkemedelsinformationscentralen på USÖ heter CLINT och kan svara på patientrelaterade frågor, men kan också ge stöd och tips i mera principiella frågor. Teamet består av läkare och apotekare som samarbetar för att tillhandahålla producentobunden, evidensbaserad och kvalitetssäkrad information kring läkemedelsbehandling, farmakologiska och farmaceutiska frågeställningar. Exempel är frågor kring biverkningar eller behandlingsalternativ, men

även praktiska hanteringsfrågor såsom blandbarhet av intravenösa läkemedel och krossning av perorala läkemedelsberedningar.

Utredningar som görs på CLINT publiceras i regel öppet och är sökbara via SVELIC (svenska läkemedelsinformationscentraler). Motsvarande finns även tillgängligt via RELIS (norska läkemedelsinformationscentralerna). CLINT kontaktas bäst genom att maila till [CLINT@regionorebrolan.se](mailto:CLINT@regionorebrolan.se).

### **Egen sökning**

”Clinical Queries” i PubMed kan vara en bra början för att söka information på egen hand. Regionen har även en prenumeration på databasen Embase som kan vara ett bra komplement vid sökningar på läkemedelsrelaterade sökningar.

Vid osystematiska sökningar (surfande) gäller det att vara observant på att intressanta studier visserligen kan påträffas men att det också kan innebära att man får en skev uppfattning om kunskapsläget.

Angående systematiska översikter är det viktigt att komma ihåg att enbart beteckningen ”systematisk översikt” eller ”metaanalys” inte är en garanti för att publikationen är tillförlitlig.

I första hand bör systematiska översikter utförda av akademiska eller oberoende enheter som t ex Cochrane Library inhämtas. Ett förslag är att tidigt under läsningen inhämta information om eventuella intressekonflikter kring publikationen.

### **Medicinska biblioteket**

Medicinska biblioteket vid Örebro universitet erbjuder handledning i informationssökning för t ex Embase men tar även emot sökuppdrag. De kan vara olika omfattande, från korta kliniska frågeställningar till större sökningar i samband med systematiska översikter.

Via regionens medicinska e-bibliotek [oru.se/e-biblioteket/](http://oru.se/e-biblioteket/) kan man boka tid för stöd eller beställa sökuppdrag.

### **Granskning och förslag på utvärdering**

- På hemsidan för den statliga myndigheten SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) finns mallar som stöd för att granska studier, som t ex randomiserade studier.

Det går också att kontakta regionens HTA-enhet Camtö (Centre for Assessment of Medical Technology in Örebro) med frågor kring granskning. Det görs lättast genom att maila till [camto@regionorebrolan.se](mailto:camto@regionorebrolan.se).

Camtö tar även emot förslag på frågor för större kartläggningar av den vetenskapliga litteraturen kring frågor som berör läkemedel på olika sätt.

## Länkar

- Sökverktyg för öppet publicerade utredningar – Oberoende evidensbaserad läkemedelsinformation för sjukvården ([svelic.se](http://svelic.se))
- Hjem - RELIS
- Välkommen till Medicinska e-biblioteket - Örebro universitet ([oru.se](http://oru.se))
- Vår metod ([sbu.se](http://sbu.se))
- HTA-enheten Camtö • [regionorebrolan.se](http://regionorebrolan.se)
- Liten grundkurs i EBM för läkemedelsförskrivare [www.regionorebrolan.se/lakemedel/Lakemedelscentrum/Lakemedelsrekommendationer/ Utbildningar – läkemedel](http://www.regionorebrolan.se/lakemedel/Lakemedelscentrum/Lakemedelsrekommendationer/Utbildningar-lakemedel)