

*Sammenhengen mellom gjennomføring av
industri-initierte kliniske studier og hurtig
implementering av Entresto® i klinisk praksis*

Mariann Vaule Bringsværd



Masteroppgave i Interdisiplinær helseforskning ved
Institutt for Helse og Samfunn, avdeling for Helsefag,
Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

2020

**Sammenhengen mellom gjennomføring av industri-
initierte kliniske studier og hurtig implementering av
Entresto® i klinisk praksis**

Mariann Vaule Bringsværd

Masteroppgave i interdisiplinær helseforskning ved Institutt for Helse og Samfunn,
avdeling for Helsefag, Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

2020

© Mariann Vaule Bringværd

2020

Tittel: Sammenheng mellom gjennomføring av industri-initierte kliniske studier og hurtig implementering av Entresto® i klinisk praksis

Mariann Vaule Bringsværd

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Hensikt

Det har blitt hevdet at det er en assosiasjon mellom det å gjennomføre industri-initierte kliniske studier og implementering av nye legemidler i klinisk praksis, men det er foreløpig lite forskning som understøtter dette. Man kan ikke med sikkerhet hevde at det finnes en såkalt «trial-effect» som fører til raskere implementering av ny og innovativ behandling, samt bedre etterlevelse av retningslinjer for behandling. Hensikten med denne studien var å evaluere om deltakelse i industri-initierte kliniske studier har økt bruken av Entresto® i klinisk praksis mer i fylker som har deltatt i industri-initierte kliniske studier enn de som ikke har deltatt. I tillegg var det et klart ønske å se om det var kjønnsforskjeller i bruk av medikamentet i Norge.

Metode

Dette er en retrospektiv kohortstudie hvor alle Norges fylker ble delt inn i to kohorter: de som har deltatt i kliniske studier med Entresto®, og de som ikke har deltatt i slike studier. Antall utleverte resepter i hvert fylke ble satt i sammenheng med hvor mange personer over 60 år som var bosatt i hvert fylke. Dataene er hentet fra Reseptregisteret, og er antall resepter utlevert innen to ulike tidsintervaller. Det første tidsintervallet er fra perioden hvor legemiddelet kun var mulig å skrive ut med individuell refusjon, det vil si at det måtte søkes om ved hver resept. Det andre tidsintervallet er en like lang tidsperiode etter at generell refusjonsordning ble innført på medikamentet.

Resultater

I fylker hvor det var blitt gjennomført kliniske studier på preparatet økte bruken i større grad enn i fylker hvor det ikke var gjennomført kliniske studier. Det vil si at vi ser en økning i fylker med kliniske studier på 121% versus 115% økning i fylker hvor det ikke har vært gjennomført kliniske studier. Vi ser også at det i stor grad er mannlige pasienter som har fått resept på preparatet i alle fylker. I noen fylker har medikamentet også blitt tatt i bruk til kvinner med hjertesvikt, men det er her store variasjoner. Det er også store variasjoner innad i de to kohortene.

Konklusjon

Resultatene fra denne studien er ikke konklusive, men de antyder at dersom behandlende lege / sykehus deltar i kliniske studier, implementerer de også ny og anbefalt behandling i større grad enn de som ikke deltar i kliniske studier på det aktuelle preparatet. Det er imidlertid flere faktorer som påvirker denne prosessen. I artikkelen hevder vi likevel at det finnes en viss «trial effect» når det gjelder implementering av ny behandling og indirekte også etterlevelse av retningslinjer (guidelines adherence).

Abstract

Objective

It has been argued that there is an association between conducting industry funded clinical trials and implementing new drugs in clinical practice, but there is currently little research to support this. It cannot be said with certainty that there is a so-called "trial effect" that leads to faster implementation of new and innovative treatment, as well as better compliance with treatment guidelines. The purpose of this study was to investigate if conducting clinical trials with the heart failure drug Entresto® also leads to a faster implementation rate of the drug in clinical practice if counties have participated in clinical trials. In addition, there was also a desire to search for sex differences in the use of the drug in Norway.

Methods

This is retrospective cohort study in which all of Norway's counties were divided into two cohorts: those who have participated in clinical studies with Entresto® and those who have not participated in such studies. The number of prescriptions in each county is evaluated against the number of people over 60 years of age in each county. Numbers of prescriptions are received from the Norwegian Prescription Registry. Data is received for two different time periods, the first one when the drug has had individual approval and the second one after a general reimbursement scheme has been approved and implemented.

Results

In counties where clinical trials have been conducted on Entresto®, the use increased in a somewhat faster rate compared to counties where no clinical trials had been conducted. Male patients were the main recipients of Entresto® in all counties. In some counties it has to a very small extent also been introduced as treatment for female patients with heart failure, but the use varies significantly among the different counties. It varies also within the two cohorts.

Conclusion

The evidence from this study are not conclusive, but they suggest that if the treating physician / hospital is participating in clinical trials, they also implement new and recommended treatment sooner than those not participating in clinical trials. There are, however, many biases here that are difficult to take out of the equation. In this article we argue, however, that we do see a certain “trial effect” when it comes to implementing new treatment and hence also adhering to clinical guidelines.

Forord

Involverte parter i mastergradsstudien:

Hovedveileder: Øyvind Fensgård, PhD. Clinical Research Medical Advisor, Novartis AS

Biveileder: Inger Holm, PT. ,PhD. Professor Ortopedisk Klinikk, Seksjon for forskning og kompetansesenter, Oslo Universitetssykehus

Statistikker: Åsmund Hermansen, PhD. Førsteamanuensis Institutt for sosialfag, fakultet for samfunnsvitenskap, OsloMet

Prosjektleder: Mariann Vaule Bringsværd, sykepleier, prosjektleder for kliniske studier, PRA, og masterstudent

Jeg har jobbet med kliniske studier i snart 20 år, i ulike roller innenfor sykehusvesenet og det private næringsliv. Jeg har bakgrunn som sykepleier, en bachelorgrad i økonomi og ledelse i tillegg til del en av «Executive Master of Management» programmet ved BI, men har lenge lett etter det perfekte masterstudieprogrammet hvor jeg kunne kombinere min erfaring innenfor forskning med en vitenskapelig og helserelatert mastergrad. Lykken var derfor stor da jeg sommeren 2017 ble anbefalt dette studiet av en venn. Jeg startet som enkeltmestudent og fikk komme raskt i gang. Studiet har vært svært lærerikt og interessant, og som voksen student har jeg hatt flere knagger å henge ting på. Dette har gitt meg stort utbytte av studiet!

Temaet for min oppgave er noe jeg lenge har vært opptatt av – er det en sammenheng mellom det å delta i kliniske studier i regi av den farmasøytiske industri og rask implementering av ny behandling? Den farmasøytiske industri har brukt dette som et argument for at vi i Norge skal delta i kliniske studier. Dette argumentet har man kanskje ikke hatt annet belegg for enn at erfaring kan tyde på en sammenheng. Det var derfor viktig for meg å undersøke om denne sammenhengen faktisk var reell.

Tusen takk til hovedveileder Øyvind Fensgård for konstruktive tilbakemelding underveis i prosessen, og ikke minst for hjelp til planlegging av studien. Takk også, ikke minst, for råd og støtte i perioden hvor Norge stengte ned grunnet COVID-19

pandemien og arbeidet mitt med denne oppgaven måtte legges på is, samt støtte til å ta opp trådene og fullføre oppgaven.

Tusen takk også til Inger Holm for faglig gode råd i forhold til kvantitativ forskning generelt, og for at du lyttet til min frustrasjon i starten hvor jeg fant det vanskelig å finne ut av hvilke statistiske metoder som best passet til min studie, og kanskje ikke minst hva som ikke lot seg anvende.

Tusen takk til Åsmund Hermansen for uvurderlig hjelp med statistikken da jeg stod fast etter å ha lagt alle dataene inn i SPSS, uten deg hadde jeg ikke klart å fullføre prosjektet!

Takker også Lars Gullestad, professor i kardiologi ved OUS for at jeg får bruke illustrasjoner og figurer fra hans bøker og artikler.

Takker også Legemiddelindustriens bransjeforening LMI for at jeg får bruke illustrasjoner fra deres brosjyre om kliniske studier.

Jeg vil til slutt rette den største takken til min tålmodige familie. Min mann, Sebastian, for tålmodighet og også kommentarer til selve oppgaven. Mine døtre; Malin, Alma, Frida og Olivia, som alltid får meg til å tenke på noe annet og ta hyggelige pauser fra både jobb og studier innimellom. Uten deres forståelse og hyggelige adspredelser hadde jeg ikke klart å fullføre denne oppgaven.

Forkortelser

HFrEF: Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

HFmEF: Heart Failure with Midrange Ejection Fraction

HFpEF: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

ARNI: Angiotensin receptor neprilysin inhibitor

ACEi: Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors

ARB: Angiotensin Receptor Blockers

ESC: European Society of Cardiology

LMI: Legemiddelindustrien, bransjeforening for legemiddelindustrien i Norge

BNP: B-type natrietic peptide

HF: Heart failure

LAE: Left atrial enlargement

LVEF: Left ventricular ejection fraction

LVH: Left ventricular hypertrophy

NT-proBNP: N-terminal pro B type natrietic peptide

Innholdsfortegnelse

Abstract.....	IX
Forord	XI
1 Innledning.....	1
1.1 Bakgrunn for valg av tema.....	1
2 Bakgrunn for studien	3
2.1 Definisjon av kliniske studier	3
2.2 Kliniske studier i Norge	6
2.3 Kritikk av industrifinansierte kliniske studier og kritisk vurdering av rask implementering av ny behandling	7
2.4 Hjertesvikt.....	9
2.4.1 NYHA klassifisering	11
2.4.2 Stadieinndeling av hjertesvikt	12
2.5 Samfunnsøkonomiske kostnader	12
2.6 Kvinner og hjertesvikt	13
2.7 Entresto®	15
2.8 ESC guidelines.....	16
2.9 Etterlevelse av retningslinjer.....	19
2.10 Nasjonale kvalitetsregistre	20
2.11 Innovasjon i helsevesenet.....	20
2.12 Implementering av ny behandling.....	21
2.13 Beslutningsforum	21
3 Hensikt og problemstilling	22
3.1.1 Problemstilling:	23
3.1 Hypoteser	24
4 Materiale og metode	25
4.1 Design	25
4.2 Godkjenning fra eksterne instanser.....	25
4.3 Data fra Reseptregisteret.....	26
4.4 Data fra Statistisk Sentralbyrå	26
4.5 Data fra legemiddelselskapet Novartis AS	26
4.6 Valg av metode	26
4.7 Forklaringsvariabler.....	27

4.7.1	Kliniske studier.....	28
4.8	Antall resepter.....	28
4.9	Antall personer over 60 år.....	29
4.10	Datainnsamling og målemetode.....	29
4.11	Utvalg.....	29
4.12	Personell, utstyr, ressurser.....	30
4.13	Kostnader og finansieringsplan.....	30
4.14	Etiske overveielser.....	30
5	Analyser.....	32
6	Resultater.....	33
6.1	Antall resepter.....	33
6.2	Økning i antall resepter fra periode 1 til periode 2, fordelt på kjønn.....	34
6.2.1	Kjii kvadrat test.....	35
7	Diskusjon.....	39
7.1	Diskusjon av resultatene.....	39
	Diskusjon av metode.....	42
7.1.1	Valg av metoder, styrker og svakheter.....	42
7.1.2	Er resultatene gyldige også for implementering av andre typer medikamenter?.....	43
8	Konklusjon.....	44
8.1	Tanker om videre forskning.....	45
	Litteraturliste.....	46
9	DEL II.....	47
9.1	Article.....	48
	The relationship between conducting clinical trials and implementation rates of Entresto® in clinical practice.....	49
9.1.1	ABSTRACT.....	50
9.2	Vedlegg.....	66
9.2.1	Journal of Clinical Epidemiology author information pack.....	66

1 Innledning

1.1 Bakgrunn for valg av tema

Det er et stort fokus på at det bør gjennomføres flere kliniske studier i Norge hvor nye medisiner blir utprøvd. Dette kommer ikke minst fra politisk hold (1). Kliniske studier er nødvendig for at vi skal kunne få nye og bedre medisiner på markedet, da hensikten med kliniske studier er å dokumentere effekt og sikkerhet av medisiner. Uten kliniske studier kan ikke myndighetene vurdere om medisiner er sikre og effektive, og det er derfor et krav at sikkerhet og effekt skal dokumenteres i kliniske studier før det søkes om markedsføringstillatelse (godkjenning for leger til å skrive ut resepter og ta i bruk medikament).

Det hevdes både av Legemiddelindustriens landsforening (LMI) (2), helsemyndigheter i HelseOmsorg21 (3) og MENON Economics (4) at det faktisk at sykehus deltar i kliniske studier også fører til en bedre pasientbehandling, og at ny og bedre behandling tas raskere i bruk. Denne argumentasjonen har jeg både selv brukt, og hørt blitt brukt av andre i forbindelse med forsøk på å inkludere nye sykehus og sentre i kliniske studier. Det er likevel liten dokumentasjon på denne sammenhengen, og det var derfor jeg valgte dette temaet for oppgaven.

Denne oppgaven består av to deler:

Del I inneholder en innledning og bakgrunnsinformasjon for studien. Her beskrives også utdypende informasjon rundt hensikt og problemstilling. Kliniske studier defineres og utdypes, og annen teori relevant til studien belyses. Resultatene diskuteres og konklusjonen, samt behovet for videre forskning, debatteres.

Del II inneholder selve artikkelen som er skrevet med utgangspunkt i studien. Denne er skrevet på engelsk og inneholder beskrivelser av forskningsprosjektet, resultater og diskusjon. Artikkelen er tenkt sendt til Journal of Clinical Epidemiology.

[https://www.journals.elsevier.com/journal-of-clinical-epidemiology/.](https://www.journals.elsevier.com/journal-of-clinical-epidemiology/)

Del 1

2 Bakgrunn for studien

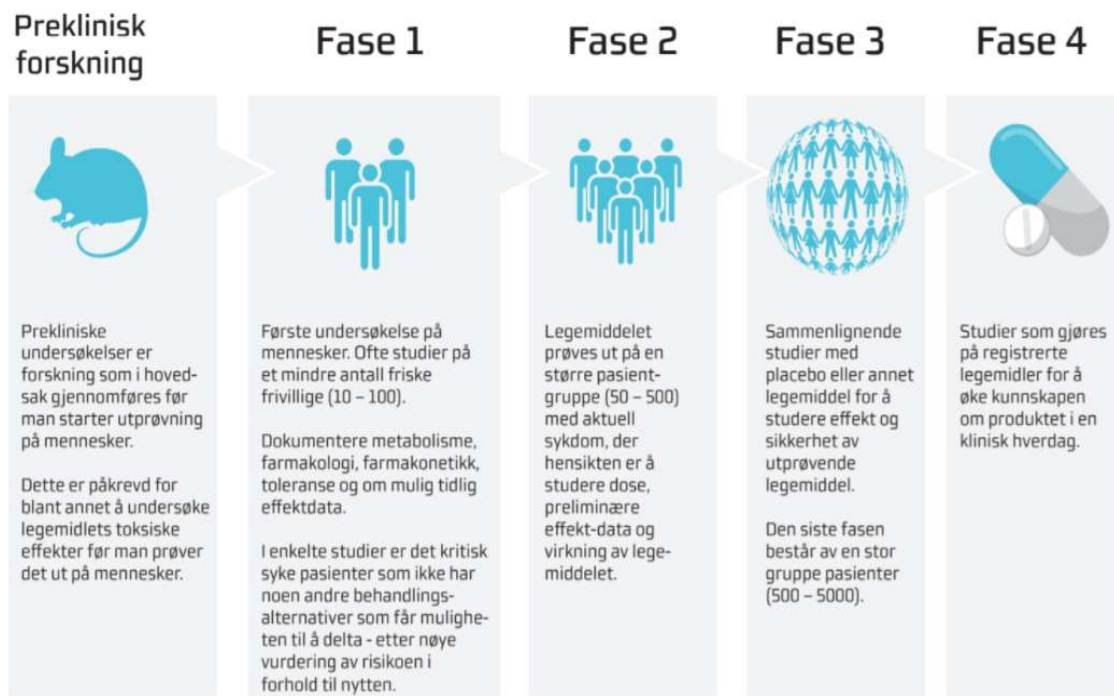
Her beskrives bakgrunn for studien, samt relevant teori og begreper utdypes.

2.1 Definisjon av kliniske studier

Kliniske studier er et sentralt begrep i denne oppgaven og defineres av Helsenorge.no (5) slik: *«Kliniske studier, eller utprøvende behandling, er studier som utføres på mennesker for å undersøke virkning av legemidler eller andre behandlingsmetoder, men også for å undersøke hvordan medikamenter omdannes i kroppen og om bivirkningene er akseptable».*

Med bakgrunn i denne studiens formål og hensikt refereres det videre i oppgaven og artikkelen til kliniske studier utført på Entresto®.

Kliniske studier deles inn i ulike faser (6). I denne studien vil effekten av studier i fase 2 og 3 med det nye medikamentet evalueres. Dette fordi studier i fase 2 og 3 er de som gjennomføres i tid nærmest opp mot når medikamentet blir godkjent. De ulike fasene i syklusen for kliniske studier kan ses i figuren på neste side. Kort oppsummert er fase 2 kliniske studier hvor det inkluderes et mindre antall pasienter med sykdommen medikamentet testes ut på, primært med hensikt å finne riktig dose for videre testing. Fase 3 studier tilsvarer studier hvor medikamentet testes på en stor gruppe pasienter for å få data om effekt og sikkerhet. Fase 3 studier er store studier hvor det inkluderes kanskje flere tusen pasienter, og hvor resultatene brukes som dokumentasjon på sikkerhet og effektivitet når søknad om godkjenning sendes til myndighetene. (6) Den største andelen av kliniske studier som er gjennomført på Entresto® i Norge er fase 3 studier.



Figur 1, Fasene i kliniske studier, gjengitt med tillatelse fra LMI (7)

Fritt fra Statens Legemiddel sin hjemmeside om kliniske studier (6):

Preklinisk forskning

Prekliniske studier er utgangspunktet og danner grunnlaget for videre utvikling av medisiner. For å søke om godkjenning av kliniske studier i de neste fasene er det påkrevd med positive resultater fra preklinisk forskning, dette for å unngå at medikamentet har toksiske effekter før det prøves ut på mennesker.

Fase 1 – Humanfarmakologiske studier

Dette er den første dosen til mennesker. Gis ofte til friske frivillige eller pasienter med den aktuelle sykdommen. Behandlingen gis i et kort tidsrom og det undersøkes dosetoleranse, farmakokinetikk og interaksjoner. Studiene inkluderer ofte opp til 100 pasienter eller frivillige.

Fase 2 – Terapeutisk eksplorative studier

I disse studiene undersøker man terapeutisk effekt hos en mindre gruppe som har den aktuelle sykdommen. Studiene er ofte korte studier med primært formål å finne riktig dose. Studiene omfatter opp til 1000 pasienter.

Fase 3 – Terapeutisk bekreftende studier

Dette er store studier som inkluderer den aktuelle pasientgruppen. Det primære formålet er her å undersøke effekt og sikkerhet i en større gruppe pasienter med den aktuelle sykdommen. Studiene kan ha harde endepunkter, som for eksempel alvorlige hendelser som sykehusinnleggelse og død. Man undersøker her doserespons, bivirkning og frekvens av bivirkninger, og det sammenlignes ofte med etablert behandling. Når fase 3 er avsluttet har man ofte nok dokumentasjon til å søke om markedsføringstillatelse (godkjenning) for det aktuelle medikamentet. Studier i fase 3 kan inkludere flere tusen pasienter, ofte rundt 3000 pasienter. Studier i fase 3 kan også være studier med allerede godkjente preparater, men da i forhold til effekt og sikkerhet på en annen indikasjon/sykdom.

Fase 4 – Terapeutisk bruk

Denne type studier kalles ofte «real life studier» og gjelder studier på produkter som allerede er godkjent, det vil si har markedsføringstillatelse. Bruken i studiene er i henhold til godkjent produktinformasjon (SmPC). Hensikten med studier i denne fasen er å samle ytterligere dokumentasjon på både sikkerhet og effekt. Det gjøres gjerne sammenlignende studier på effekt, morbiditet, mortalitet og andre nye endepunkter. Man kan også bruke slike studier til å dokumentere helseøkonomiske aspekter ved behandlingen. Disse studiene er ofte store og kan inkludere over 1000 pasienter.

2.2 Kliniske studier i Norge

Legemiddelindustriens bransjeforening (LMI) skriver i flere artikler om deres bekymring for nedgangen i kliniske studier. De bekrefter at det i 2009 ble søkt inn 122 kliniske studier til SLV fra legemiddelindustrien, mens det i 2019 kun var 72. (8-10). Dette bekrefter en negativ trend for antallet kliniske studier i Norge. LMI sine tall viser også at det i 2004 var 17 000 pasienter involvert i kliniske studier, mens det i 2015 var redusert til 4300. (10) Her nevnes også at det er flere årsaker til nedgangen, men at en av årsakene er at Norge deltar i færre internasjonale industristudier. Regjeringen og det private næringslivet i Norge ønsker å snu denne trenden. En av de viktigste grunnene til det er at reduksjonen i antall kliniske studier går ut over behandlingstilbudet til pasienter. Dette bekreftes både av LMI (2) og norske helsemyndigheter (3) (11). Seniorrådgiver Monica Larsen fra LMI sier: *“Det er bare fordeler med kliniske studier da det øker behandlingskvalitet, øker kunnskap i helsevesenet, styrker næringslivsutvikling og forskning, øker sysselsetting og verdiskaping, samt sparer det offentlige for utgifter”*(8)

Det nevnes også i HelseOmsorg21 (3) flere positive effekter av kliniske studier: *“Klinisk forskning er en forutsetning for høy kvalitet i helsetjenesten og for å kunne ta i bruk forskningsbasert kunnskap. Kliniske studier dokumenterer behandlingenes effekt, nytte og sikkerhet”*. I HelseOmsorg21 strategien anbefales det å lage insentiver for deltakelse og inkludering i kliniske studier, slik at avdelinger og klinikker i universitetssykehus i større grad definerer klinisk utprøving som en av sine oppgaver (3).

Menon Economics gjorde i 2017 en analyse av verdien av industri-initierte kliniske studier i Norge (4). Resultatene er basert på data innsamlet ved hjelp av spørreskjema, rettet mot både helsepersonell som jobber med kliniske studier og legemiddelvirksomheter. Det er på det rene at slike kliniske studier er viktige for legemiddelfirmaene, som er avhengige av å dokumentere effekt og sikkerhet av sine legemidler for å få dem godkjent for salg. Det denne rapporten også fokuserer på, er de positive effektene kliniske studier har utover den direkte effekten selskapene som finansierer og initierer studien har. Det første rapporten peker på er at pasienter som deltar i kliniske studier får behandling av høyere kvalitet enn de som ikke deltar i kliniske studier. Argumenter som peker i den retning er at pasientene får tilgang på ny behandling i gjennomsnitt 6 år tidligere enn de som venter på at medikamentet skal komme på det norske markedet. De peker også på at pasienter som deltar i kliniske studier får tettere

oppfølging enn andre, med både flere og lengre konsultasjoner. Rapporten peker også på at det ikke bare er pasientene som deltar i kliniske studier som har nytte av dette, men at helsepersonell får økt kompetanse og tar i bruk nye og bedre metoder, kommer også de andre pasientene til gode. I tillegg hevdes det at industrifinansierte kliniske studier gir økt kapasitet i helsevesenet gjennom betalinger til sykehusene for å gjennomføre kliniske studier. Det hevdes også at industrifinansierte kliniske studier i Norge stimulerer generelt til mer forskning i Norge, og at forskere i Norge får et utvidet nettverk av forskere og får muligheten til å bidra som forfattere i vitenskapelige publiseringer. Økt sysselsetting og verdiskaping er også et funn rapporten peker på, og et argument er at kliniske studier alene sysselsetter omtrent 456 årsverk i Norge. I tillegg legges også til de positive effektene ved samfunnets økte verdiskaping. Eksempler på dette er at legemiddelselskap med FoU-virksomhet i Norge i 2015 hadde en verdiskapning på omtrent 4 milliarder kroner, og av dette kan to tredjedeler knyttes direkte til kliniske studier. Det siste punktet på listen over positive effekter rapporten viser til er besparelser for det offentlige. Pasienter som deltar i kliniske studier får dekket alle kostnader av behandling av legemiddelfirmaene, og dette er kostnader som ellers ville ha blitt dekket av det offentlige.

Både rapporten fra Menon Economics, tall fra LMI og helsemyndigheter argumenter for å øke antall kliniske studier i Norge, samtidig som vi ser en reell nedgang i antall industri-initierte kliniske studier i Norge fra 2009 til 2019. Det listes opp flere argumenter for hvorfor dette er ønskelig, men svært få, om noen, vitenskapelig artikler dokumenterer denne effekten av at behandling tas raskere i bruk, og at får en generelt bedre pasientbehandling.

2.3 Kritikk av industrifinansierte kliniske studier og kritisk vurdering av rask implementering av ny behandling

Kliniske studier gjennomført av legemiddelindustrien er nødvendige for å undersøke om produktet er trygt og effektiv, samt et krav for i det hele tatt å kunne søke om markedsføringstillatelse – det vil si gjøre medikamentet tilgjengelig for bruk i Norge. Kliniske studier har også fått kritikk for å være skjult markedsføring av nye preparater. Det er derfor

implementert i bransjens egne retningslinjer for markedsføring av legemidler (12) at kliniske studier ikke skal brukes som skjult markedsføring: «*Kliniske studier, ikke-intervensjonsstudier og andre typer studier for å kartlegge legemidlers effekt og bivirkninger i klinisk bruk skal ikke være fordekt markedsføring*».

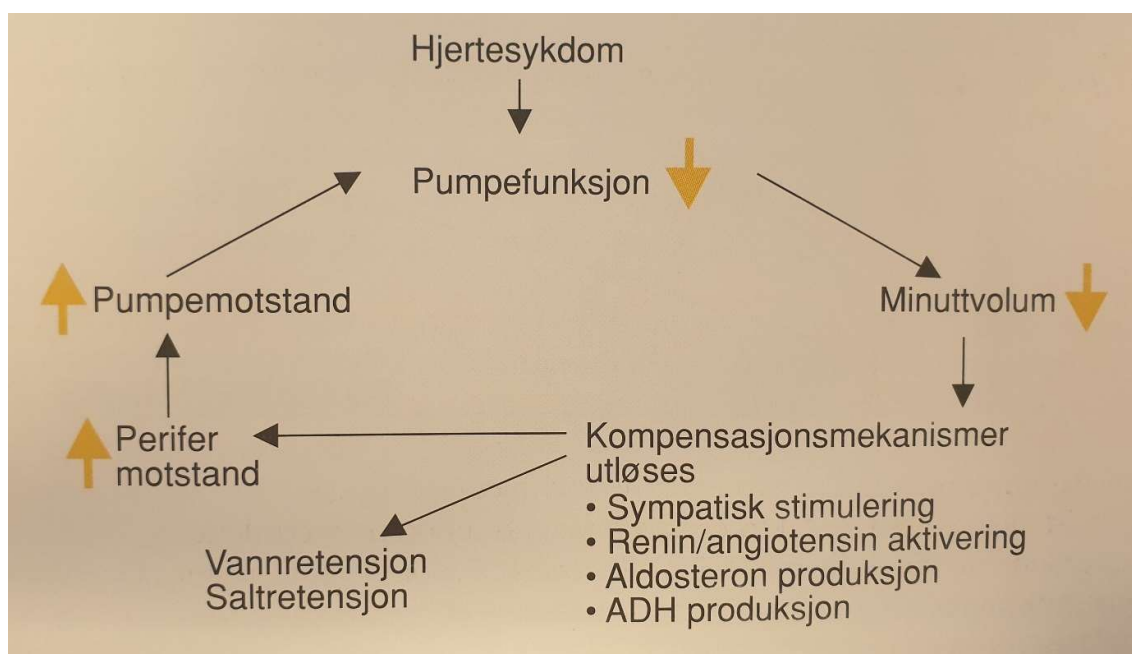
Leger har blitt kritisert for å ha for nære bånd til industrien, og at dette kan både påvirke resultater av kliniske studier, samt føre til at legemidler blir valgt til pasientene på feil grunnlag.(13)

Uttrykket «tidlig spredning av innovasjoner» brukes i noen sammenhenger for å uttrykke at nye oppfinnelser og medikamenter tas raskt i bruk i behandling. Tidlig spredning av innovasjoner i helsevesenet kan til en viss grad være hensiktsmessig, men man kan også argumentere for at det kan være lurt å vente med å foreskrive ny behandling til flere studier foreligger, og til eventuelle resultater fra systematiske oversiktsstudier foreligger.

Motargumentene mot både gjennomføring av industrifinansierte kliniske studier, samt kritisk vurdering av hvor raskt ny behandling skal tas i bruk er ikke hovedpoenget med denne studien. Det vil derfor ikke bli diskutert i detalj, men er helt klart en del av det store bildet innenfor dette temaet.

2.4 Hjertesvikt

Hjertesvikt defineres ofte ut fra følgende to hovedkomponenter: Nedsatt hjertefunksjon og et sammensatt symptombilde bestående av redusert arbeidstoleranse samt tegn på lungestuvning og organdysfunksjon (14). Det er med andre ord et sammensatt symptombilde som gir en alvorlig tilstand hvor hjertet ikke klarer å pumpe tilstrekkelig med blod ut i kroppen, og dette fører til flere kompensasjonsmekanismer, som igjen kan få negative effekter. Gullestad (14) (side 7) beskriver hjertesviktets onde sirkel slik:



Figur 2 – Oversikt over hjertesviktens onde sirkel - gjengitt med tillatelse fra prof. Gullested (14)

(15): «Hjertesvikt defineres som en klinisk tilstand der hjertets evne til å pumpe oksygenrikt blod ut i kroppen er utilstrekkelig, og der nevrohormonelle kompensasjonsmekanismer forsøker å opprettholde normale funksjoner».

På Novartis sin hjemmeside står det videre at for å kompensere for redusert hjerteminuttvolum aktiveres en rekke nevrohormonelle kompensasjonsmekanismer i kroppen, blant annet det sympatiske nervesystemet og renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS-systemet). Denne aktiveringen medfører blant annet salt- og væskeretensjon, og kroppen kompenserer med økt fylningstrykk, økt kontraktilitet og vasokonstriksjon. Dette for å sikre at

hjertet pumper tilstrekkelig blod til vitale organer. På kort sikt er dette nødvendig for å opprettholde hjerteminuttvolumet, men på lang sikt vil det være skadelig og medfører ytterligere forverring av hjertesvikten. Dersom disse mekanismene ikke bremses kan det føre til hypertrofi og dilatasjon av hjertemusklene samt skade på nyrer og blodkar. Typiske symptomer som pasienter med hjertesvikt kan oppleve er dyspnoe (åndenød), ortopnoe (dyspnoe som utløses i liggende stilling), nattlig vannlating, parokssymal nattlig dyspnoe (pasienten våkner om natten med intens følelse av åndenød) og redusert arbeidstoleranse (14) (s.16).

Oppsummert kan en si at når hjertets pumpefunksjon ikke svarer til kroppens behov, aktiveres ulike kompensasjonsmekanismer. Dette er grunnlaget for symptomer og tegn ved hjertesvikt. Derfor er hjertesvikt et klinisk syndrom og ingen etiologisk diagnose. (16). I tillegg finner vi samme sted følgende sitat: *«Syndromet er også assosiert med økt forekomst av arytmi og forkortet levetid. Svikt av venstre ventrikel er den dominerende årsak til hjertesvikt ev. med senere ledsagende høyre ventrikkelsvikt. Isolert høyre ventrikkelsvikt er oftest betinget i kronisk lungesykdom eller lungekarsykdom. Symptomene ved hjertesvikt kan variere alt ettersom lavt minuttvolum eller høyt venstre- eller høyresidig fylningstrykk dominerer.»* (16)

Hjertesvikt klassifiseres etter hvor stor grad av ejeksjonsfraksjon hjertet har.

Ejeksjonsfraksjon er en nøyaktig måling av venstre hjertekammers pumpekraft (17).

Hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (HFpEF), hjertesvikt med noe bevart ejeksjonsfraksjon (HFmrEF) og hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF). HFrEF er mest vanlig hos menn, og også den varianten som vi faktisk har godkjent medikamentell behandling for. HFpEF er mest vanlig hos kvinner, og også den varianten som vi per dags dato ikke har noen godkjent medikamentell behandling for (18).

ESC guidelines (19) (18) har laget en oversikt over definisjonene av HFrEF, HFmrEF og HFpEF, se modellen på neste side, fritt etter ESC guidelines:

Type hjertesvikt	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
	Symptom og tegn*	Symptomer og tegn*	Symptomer og tegn*
	LVEF<40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥50%
Kriterier:	-	1. forhøyet nivå av BNP>35pg/ml og/eller NT-proBNP>125pg/mL 2. minst ett av følgende tilleggskriterier: a. relevant strukturell hjertesykdom (LVH og eller LAE) b. diastolisk dysfunksjon	1. forhøyet nivå av BNP>35pg/mL og eller NT-proBNP>125pg/mL 2. minst ett av følgende tilleggskriterier: a. relevant strukturell hjertesykdom (LVH og eller LAE) b. diastolisk dysfunksjon

*symptom og tegn på hjertesvikt kan i tidlig fase av sykdomsutviklingen, særlig for pasienter med HFpEF og pasienter som er behandlet med diuretika.

Figur 3, fritt etter ESC guidelines (19)

2.4.1 NYHA klassifisering

Ifølge Gullestad (20) kan NYHA klassifiseringen brukes til å anslå prognosen for pasienter med hjertesvikt.

Tabell 1. Funksjonsklassifisering i henhold til New York Heart Association (NYHA)	
I	Ingen symptomer på hjertesvikt ved vanlig fysisk aktivitet
II	Symptomer på hjertesvikt ved moderat fysisk aktivitet
III	Symptomer på hjertesvikt ved lett fysisk aktivitet
IV	Symptomer på hjertesvikt i hvile og økende symptomer ved all fysisk aktivitet
D	Refraktær hjertesvikt som krever spesiell intervensjon

Figur 4, fra Gullestad (20) sin «Hjertesvikt, hva er nytt» artikkel fra 2015 (20), gjengitt med tillatelse fra Prof. Gullestad.

2.4.2 Stadieinndeling av hjertesvikt

I USA brukes også stadieinndeling av hjertesvikt, dette primært på grunn av sykdommens progressive karakter (14). Gullestad beskriver stadie A som pasienter med høy risiko for å utvikle hjertesvikt på grunn av risikofaktorer. Det er i dette stadiet ingen strukturell hjertesykdom til stede og pasienten er symptomfri. Stadie B beskrives som strukturell hjertesykdom, men uten symptomer. Stadie C beskrives som strukturell hjertesykdom med tidligere eller nåværende symptomer på kronisk hjertesvikt, mens stadie D beskrives som refraktær hjertesvikt – som krever spesiell intervensjon (14) (side 6)

Tabell 2. Stadieinndeling av hjertesvikt.	
A	Pasienter med høy risiko for å utvikle hjertesvikt pga. tilstedeværelsen av faktorer som er sterkt assosiert med dette. Ingen strukturell hjertesykdom er tilstede og pasienten er uten symptomer
B	Strukturell hjertesykdom, men ingen symptomer
C	Strukturell hjertesykdom med tidligere eller nåværende symptomer på kronisk hjertesvikt
D	Refraktær hjertesvikt som krever spesiell intervensjon

Figur 5, Fra «Hva er nytt» (20) av Prof. Gullestad som beskriver stadie inndeling av hjertesvikt

2.5 Samfunnsøkonomiske kostnader

Ifølge Savarese og D'Amario (21) representerer hjertesvikt globalt et stort pandemilignende problem, og hjertesvikt affiserer hvert år 26 millioner mennesker verden over. Dette fører til store samfunnsøkonomiske kostnader, og et preparat som kan bedre behandlingen og redusere ytterligere komplikasjoner burde være kjærkomment. Entresto®, legemiddelet som ble undersøkt i denne studien, er godkjent for behandling av hjertesvikt, under visse forutsetninger som blir beskrevet senere i oppgaven.

Hjertesvikt er en alvorlig diagnose med dårlig prognose. Opptil halvparten av alle pasienter med hjertesvikt dør innen 5 år etter diagnosen Det betyr at prognosen, i enkelte tilfeller, er dårligere enn ved flere vanlige kreftformer. (22)

Pasienter med hjertesvikt utgjør omtrent 2 % av den voksne befolkning i Norge, dvs. ca. 100.000 personer. Med en stadig eldre befolkning i Norge er det en økende insidens og prevalens. (16). Ifølge denne kilden er til enhver tid ca 20% av pasienter inneliggende på indremedisinsk avdeling innlagt med hjertesvikt som et sentralt problem. Omtrent 6 % av befolkningen over 64 år er angitt å ha hjertesvikt eller har hatt en sviktepisode, og ca. 10 % av mennesker i den vestlige verden over 74 år har hjertesvikt. (14) Det Norske Cardiologiske selskap skriver på sine hjemmesider fra 2017 at forskning viser at hjertesvikt nå er like hyppig som de fire vanligste kreftformene (bryst, prostata, lunge og gastrointestinal) til sammen (23).

Hjertesvikt forårsaker årlig et betydelig antall sykehusinnleggelses. Ifølge en av Helsedirektoratets kvalitetsindikatorer fra 2019 ble 23,1 % av pasienter over 67 år, innlagt for hjertesvikt, akutt re-innlagt på sykehus innen 30 dager.(24)

«De totale samfunnskostnadene er beregnet til 47,7 milliarder kroner for 2018. Frem mot 2030 vil det bli ca. 40 prosent flere eldre over 70 år i Norge. Dersom man tar høyde for den demografiske utviklingen, vil samfunnskostnadene øke til 63 milliarder kroner i 2030» (25).

Det er med andre ord betydelige kostnader for det Norske samfunnet, i tillegg til smerte og ubehag for den enkelte, både som direkte følge av sykdommen, men også som følge av hyppige sykehusinnleggelses. Ved tidlig diagnose og optimal behandling kan en til en viss grad redusere både den menneskelige lidelsen og de samfunnsøkonomiske kostnadene ved hjertesvikt. (14)

2.6 Kvinner og hjertesvikt

Ifølge boken «Kvinnehjertes» (17) er hjertesykdom den ledende dødsårsaken blant kvinner i Norge. I samme bok hevdes det også at medikamentell behandling ofte er basert på kliniske studier primært gjort på menn (s.68), men at kvinner er biologisk forskjellig fra menn, og behandling som har effekt på menn ikke nødvendigvis vil ha samme positive effekt på kvinner. Savarese og D'Amario (21) skriver i sin artikkel, det samme som Løcken og Gerdts i sin bok, at hos kvinner er det mer normalt enn hos menn å ha hjertesvikt med bevart ejsjonsfraksjon. Dette er en type hjertesvikt som det også hos menn har vært vanskeligere å

behandle (HF-pEF, heartfailure with preserved ejection fraction), mens behandling av pasienter hvor ejeksjonsfraksjonen er redusert er best dokumentert (17) (s.170-171).

Det er flere årsaker til hjertesvikt, også hos kvinner. Hos kvinner ser man ofte hjertesvikt som et resultat av ubehandlet hypertensjon, hjerteklauffsykdom, fedme eller diabetes (17)(s.161-162). Forfatterne av boken «Kvinnehjerter» peker på at det er viktig å finne den underliggende årsaken til hjertesvikt og behandle denne. De skriver videre i boken at medikamentell behandling av hjertesvikt hos kvinner er lite undersøkt i forskning, og de generelle behandlingsretningslinjene differensierer ikke mellom behandling av hjertesvikt hos kvinner og menn (s.170). Videre nevnes også på side 172 i samme bok at kvinner oftere enn menn har bivirkninger av medikamentell hjertesviktsbehandling. Det pekes også på at man tidligere antok at medikamentell behandling hjertesvikt ville ha samme effekt på kvinner som på menn, men at nyere forskning har vist at dette ikke alltid er tilfelle. En av årsakene som det vises til i samme bok er at kliniske studier på hjertesvikt ofte har en øvre aldersgrense på 75 år i (eksklusjonskriterium: alder over 75 år), og dette diskriminerer kvinner, primært fordi de fleste kvinner med hjertesvikt er over 75 år. I kjølvannet av thalodomidskandalen ble det innført restriksjoner for fertile kvinner til å delta i kliniske studier, som igjen fører til færre kliniske studier hvor kvinner er inkludert (17). Et annet argument for at det kvinner også bør inkluderes i kliniske studier, og at det bør gjennomføres separate analyser på kvinner og menn er de biologiske kjønnsforskjellene og derav også ulik effekt av legemidler (17) (s.70):

«Kvinner er biologisk og genetisk forskjellige fra menn, og vi mangler fortsatt mye kunnskap om alle kliniske konsekvenser av kjønnsforskjeller i farmakokinetikk og farmakodynamikk

Behandling av kvinner med hjertesvikt synes helt klart å være noe det bør forskes mer på, og det er kanskje ikke gitt at medikamenter forsket frem til behandling av hjertesvikt kan brukes på samme måte til menn og kvinner. Det bør oppfordres til at kliniske studier på medikamenter til behandling av hjertesvikt bør ha stor nok populasjon av kvinner slik at det er mulig å gjøre egne analyser på effekt og sikkerhet også på kvinner med hjertesvikt.

2.7 Entresto®

Entresto® er en angiotensin II-reseptorantagonist og neprilysin-hemmer (ARNI).

Medikamentet ble godkjent av Statens Legemiddelverk for behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejectivesjonsfraksjon (HFrEF) hos voksne 1. januar 2016.

Entresto® består av to virkestoffer, valsartan og sakubitril. Valsartan er en angiotensin II-antagonist og sakubitril er en neprilysinhemmer.

«Virkestoffet valsartan er en angiotensinreseptorblokker (ARB), som hemmer angiotensin-II type-1 reseptoren i RAAS-systemet (renin-angiotensin-aldosteron-systemet), noe som blant annet fører til vasodilatasjon, nedsatt reopptak av natrium og redusert frisetting av aldosteron». (15)

«Virkestoffet sakubitril er et prodrug som omdannes til den aktive metabolitten sakubitrilat som hemmer neprilysin og fører til økt mengde natriuretiske peptider i blodsirkulasjonen. De natriuretiske peptidene bidrar til økt diurese, noe som reduserer belastningen på hjertet. De reduserer også blodtrykket og motvirker mekanismene for fibrosedannelse i hjertet. Siden neprilysinhemmere også kan redusere nedbrytningen av angiotensin II, må neprilysinhemming kombineres med en RAAS-blokade som er valsartan-komponenten i Entresto». (15).

Kombinasjonen av både valsartan og sakubitril skal teoretisk sett kunne bidra til å redusere de negative kompensasjonsmekanismene som kroppen iverksetter ved hjertesvikt, og som Gullestad (14) (side 9) på sikt skriver er effektive i starten, men som etter hvert «*skyter over målet og etter hvert kan skade organismen*».

Det finnes ikke noe synonympreparat for Entresto® på det norske markedet, eller andre medikamenter i klassen ARNI som denne forskeren er kjent med. Dette gjør denne studien spesielt interessant da det i dette tilfellet ikke er mulig for leger å foreskrive et synonympreparat, og vi får et nøyaktig bilde av implementeringsraten av denne type behandling av hjertesvikt i Norge, i tillegg til at vi får et bilde av om leger følger ESC guidelines for behandling av hjertesvikt.

2.8 ESC guidelines

European Society of Cardiology (ESC) har utviklet retningslinjer for både diagnostisering og behandling av hjertesvikt og andre diagnoser (19). Formålet er å gi behandlere praktisk, evidensbaserte retningslinjer for diagnostisering og behandling av hjertesvikt. (19).

Retningslinjene har vært kritisert for å være utviklet av kardiologer med bindinger til den farmasøytiske industri (26). Det er likevel de gjeldende retningslinjer som også norske kardiologer forholder seg til. Norsk Cardiologisk Selskap skriver på sine hjemmesider at de tradisjonelt har forholdt seg til de europeiske retningslinjene (guidelines), utgitt av deres moderorganisasjon, European Society of Cardiology. (27)

De europeiske retningslinjene (ESC guidelines) ble oppdatert i 2016, og den store endringen var at ARNI ble introdusert: *«The introduction of an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI), valsartan/sacubitril, and a sinoatrial node modulator, ivabradine, when applied judiciously, complement established pharmacological and device-based therapies, representing milestones in the evolution of care for patients with heart failure».* (18)

I gjeldende europeiske retningslinjer (ESC-HF guidelines 2016) har Entresto® (ARNI) en klasse IB anbefaling (15). Det vil si at det anbefales å erstatte ACEi med en ARNI (Entresto®) for å redusere antall sykehusinnleggelseser og dødsfall relatert til pasienter med hjertesvikt som fortsatt er symptomatiske, selv med optimal dose av ACEi, beta blokker og MRA (18). Med andre ord er det anbefalt for pasienter med HF_rEF å starte behandling først med ACE hemmer og betablokker, dersom fortsatt symptomer anbefales en MR antagonist. Dersom pasienten fortsatt har symptomer og tåler ACE hemmer (eller ARB) anbefales det å bytte ut ACE hemmer med en ARNI. Entresto® er per dags dato eneste godkjente ARNI på det norske markedet.

På neste side ser man anbefalingene for pasienter med hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon. Ifølge ESC er det per dags dato blitt inkludert pasienter med HF_mEF også i studier med pasienter med HF_rEF, og rådene gjelder derfor til vi har nye data som tilsier noe annet, at også denne anbefalingen gjelder pasienter med HF_mEF (18):

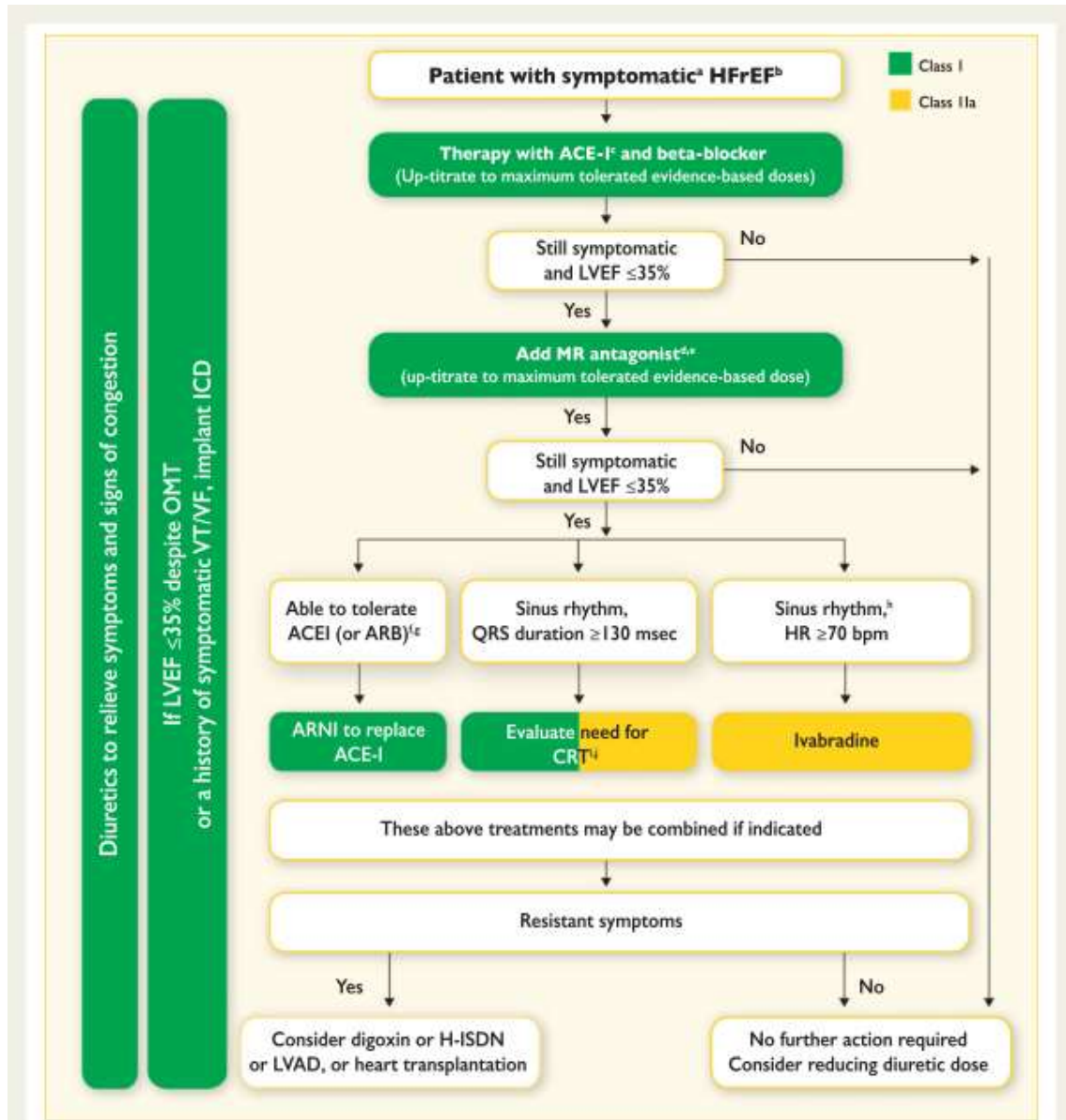


Figure 7.1 Therapeutic algorithm for a patient with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction. Green indicates a class I recommendation; yellow indicates a class IIa recommendation. ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; BNP = B-type natriuretic peptide; CRT = cardiac resynchronization therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; H-ISDN = hydralazine and isosorbide dinitrate; HR = heart rate; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVAD = left ventricular assist device; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR = mineralocorticoid receptor; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimal medical therapy; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia. ^aSymptomatic = NYHA Class II-IV. ^bHFrEF = LVEF < 40%. ^cIf ACE inhibitor not tolerated/contraindicated, use ARB. ^dIf MR antagonist not tolerated/contraindicated, use ARB. ^eWith a hospital admission for HF within the last 6 months or with elevated natriuretic peptides (BNP > 250 pg/ml or NTproBNP > 500 pg/ml in men and 750 pg/ml in women). ^fWith an elevated plasma natriuretic peptide level (BNP > 150 pg/mL or plasma NT-proBNP > 600 pg/mL, or if HF hospitalization within recent 12 months plasma BNP > 100 pg/mL or plasma NT-proBNP > 400 pg/mL). ^gIn doses equivalent to enalapril 10 mg b.i.d. ^hWith a hospital admission for HF within the previous year. ⁱCRT is recommended if QRS ≥ 130 msec and LBBB (in sinus rhythm). ^jCRT should/may be considered if QRS ≥ 130 msec with non-LBBB (in a sinus rhythm) or for patients in AF provided a strategy to ensure bi-ventricular capture in place (individualized decision). For further details, see Sections 7 and 8 and corresponding web pages.

Figur 6, som viser en skjematisk oversikt over behandlingsveiledningen for hjertesvikt med bevart ejsjonsfraksjon (7.1 fra ESC guidelines 2016) (19)

Forklaring på klasseinndelingene vises i figuren under. ARNI er som nevnt klasse i klasse Ia og for tiden er det, så langt forfatteren vet, kun Entresto® som er et godkjent ARNI preparat i Norge.

Table 1.1 Classes of recommendations

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
<i>Class IIa</i>	<i>Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.</i>	Should be considered
<i>Class IIb</i>	<i>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</i>	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective; and in some cases may be harmful.	Is not recommended

Figur 7 Oversikt over anbefalingsklasser i ESC guidelines. Entresto® (ARNI) er definert som en klasse 1B (Tabell 1.1 fra ESC guidelines 2016)(19) (28)

Det finnes ikke noen dokumentert behandling for pasienter med HFpEF og HFmrEF som har bevist å kunne redusere sykkelighet og dødelighet. Ifølge artikkelen er disse pasientene ofte eldre og med betydelige symptomer og derav også nedsatt livskvalitet, så det primære målet med behandlingen bør være å bedre symptomer og velvære. Symptomatisk behandling kan bestå av diuretika. Redusert opphopning av væske kan lindre symptomer som typisk kommer ved opphopning av væske. (28)

Argumentet med at European Society of Cardiology (ESC) har implementert i sine guidelines/retningslinjer bruk av ARNI, som dette medikamentet er eneste variant av i Norge, tyder uansett på at internasjonalt anerkjente kardiologer anbefaler medikamenter i ARNI klassen, og produktet i denne studien (Entresto®), gitt at alle andre forutsetninger er tilstede.

2.9 Etterlevelse av retningslinjer

Trisha Greenhalgh (29) har et eget kapittel i boken «How to implement evidence-based healthcare» som omhandler hvorfor klinikere ikke følger gitte retningslinjer. Klinikere er også mennesker, og atferden, og derved etterlevelse av retningslinjer er en kompleks sak å studere. Det er både organisatoriske og profesjonelle kontekster som påvirker avgjørelsen om å følge gitte retningslinjer (eller guidelines). Det er flere som har prøvd å lage rammeverk og teorier for å forklare klinikeres etterlevelse av retningslinjer. En av de første er denne «*Cabana et al.'s model of barriers to physician adherence to guidelines*» (29) (side 41). I sin review av hvorfor klinikere ikke følger retningslinjer fant de følgende felles faktorer: Manglende bevissthet rundt retningslinjene, manglende kjennskap til innholdet i retningslinjene, uenighet i innholdet i retningslinjene, en tro på at det ikke er mulig å følge retningslinjene, manglende motivasjon, lav grad av tro på at utfallet av å følge retningslinjene vil gi positiv gevinst og opplevde eksterne barrierer utenfor ens kontroll. Ifølge denne første review artikkelen av Michael Cabana's team i USA var de faktorene som hadde størst innflytelse manglende bevissthet, lav motivasjon og opplevelse av eksterne faktorer utenfor klinikernes kontroll.

Greenhalgh peker i sin bok på (29) at disse funnene trolig ikke er feil, men at det i tillegg i dagens klinikk også er faktorer som sosiale nettverk og profesjonelle tankelinjer som har stor betydning for etterlevelse av retningslinjer.

Tidsskriftet for den Norske Legeforening har også i en kronikk av Hetlevik, Getz og Kirkengen pekt på det samme (30) også i en Norsk kontekst. «.. *studier viser at allmennlegene, selv om de sier at retningslinjer er viktige, likevel ikke følger dem*». De stiller da spørsmål til hvorfor det er slik, og peker på at de ikke mener at det er fordi leger ikke gjør en god jobb. Deres svar i kronikken er i bunn og grunn flere spørsmål til selve retningslinjene, er selve retningslinjene gode nok, og tilpasset praksis? De anerkjenner at fastleger i stor grad kjenner til retningslinjene, men at de i stor grad ikke ser at deres pasienter passer inn i retningslinjene.

I en fagfelleurdert artikkel i tidsskriftet Sykepleien skriver Evenstad, Larsen og Gravningnen barrierer mot etterlevelse av retningslinjer for helsepersonell (31). Dette er en kvalitativ studie hvor både leger, jordmødre og barnepleiere har blitt intervjuet om retningslinjer.

«*Informantene beskrev at de syntes retningslinjene var vanskelige å etterleve hvis de ikke oppfattet dem som faglig velbegrunnet, logiske, relevante eller i samsvar med egne kliniske*

erfaringer og følelser. Anbefalinger som konkurrerte med avdelingens fagtradisjoner og verdier, kunne også bidra til barrierer.»(31)

2.10 Nasjonale kvalitetsregistre

I Norge har vi flere svært gode og detaljerte registre som kan brukes i forskningsøyemed. (32). Reseptregisteret ligger under folkehelseinstituttet, og her finner man opplysninger om alle legemidler som er utlevert etter resept på apotek fra og med 2004. Registeret inneholder også legemidler til sykehus/sykehjem, men ikke på individnivå.(33). Det er enkelt å gå inn på spesifikke produkter og selv laste ned antall resepter hentet ut i forskjellige tidsintervall. Dersom man ønsker mer data, eller mer avanserte tabeller kan man også søke om dette til bruk i forskningsøyemed, som er gjort i denne studien.

2.11 Innovasjon i helsevesenet

I Stortingsmelding nr. 7 (34) skriver Regjeringen: *«Regjeringen styrker innovasjonsevnen i offentlig sektor, blant annet ved å vurdere om dagens insentiver for innovasjon i offentlig sektor er gode nok, ved å sette ned et offentlig utvalg som skal vurdere utfordringer og muligheter for innovasjon i omsorgssektoren, og ved å styrke kliniske enheter for utprøving av nye legemidler og behandlingsmetoder i helsesektoren».*

Definisjon av innovasjon som blir brukt i samme dokument er:

«en ny vare, en ny tjeneste, en ny produksjonsprosess, anvendelse eller organisasjonsform som er lansert i markedet eller tatt i bruk i produksjonen for å skape økonomiske verdier.»

Innovasjon innen privat sektor vil primært være drevet av hensynet til inntjening gjennom konkurransemessige fortrinn, mens drivkraften i offentlig sektor vil være å skape et bedre tjenestetilbud (35). Det at nye og bedre behandlinger tas i bruk er i praksis innovasjon i helsevesenet. Det å implementere retningslinjer for behandling vil i denne sammenhengen også kunne defineres som innovasjon i helsevesenet.

2.12 Implementering av ny behandling

Hvordan tas nye medisiner i bruk i spesialisthelsetjenesten? Sørås (36) skriver i sin bok at forskning omkring implementering av innovasjoner ofte ikke skjer som forventet. Selv om det er besluttet på ledelsesnivå at man skal endre en type behandling, så er det likevel ikke like lett å faktisk implementere dette i praksis. Det vil si at for leger på sykehus, så har man visse behandlingsveiledninger å forholde seg til, men dersom de endres så er det ikke sikkert at dette blir implementert over natten. Her kan man trolig anvende samme teorier som Greengalgh (29) beskriver i sin bok «Implement evidence-based healthcare» som i korte trekk sier noe av det samme som allerede er nevnt under kapitlet om etterlevelse av retningslinjer, nemlig at det er mange faktorer som spiller inn før en lege velger å følge nye retningslinjer eller implementerer ny behandling. Det er større sjans for at travle klinikere implementerer ny behandling dersom anbefalingene eller retningslinjene samles i en samlet veileder. Hun skriver videre at klinikere i utgangspunktet ikke er motstandere av å følge innføre ny behandling eller følge behandlingsveiledninger, men at det er multiple konkurrerende prioriteringer i en travel hverdag som kan gjøre det utfordrende for den enkelte kliniker å endre praksis.

2.13 Beslutningsforum

Beslutningsforum er et norsk statlig organ som har som formål å evaluere og vurdere innføring av nye metoder og behandlingsformer i spesialisthelsetjenesten. På nettsiden til Helse Sør Øst (37) finner vi litt av bakgrunnen for at beslutningsforum ble innført i 2013. Den primære årsaken til at beslutningsforum ble innført i Norge er den rivende utviklingen vi ser i behandlingsmuligheter og organet skal forsøke å sørge for at de riktige valgene tas slik at de riktige behandlingsmetodene blir innført, samt at pasientene skal stå i sentrum.

Beslutningsforum jobber ut fra følgende prioriteringsretningslinjer vedtatt av Stortinget; Nytte, Ressursbruk og Alvorlighet(37).

Beslutningsforum vurderer nye behandlingsmetoder. De vil for eksempel vurdere alle nye former for behandling av hjertesvikt. Etter en vurdering vil de komme med en beslutning om medikamentet kan innføres, og det implementeres da i de nasjonale retningslinjene.

3 Hensikt og problemstilling

Hensikten med denne studien var å tallfeste økningen i antall resepter på et nylig godkjent preparat i Norge, Entresto®. I tillegg var det ønskelig å undersøke om det er forskjeller mellom de daværende 18 fylkene i Norge, det vil si mellom de fylkene som hadde deltatt i kliniske studier med det nye medikamentet, og de som ikke hadde deltatt i slike studier. Fylkene Nord- og Sør-Trøndelag var allerede slått sammen da studien ble gjort, så totalt antall fylker i denne studien er 18. En sekundær hensikt er å se på om det er forskjeller i implementeringsraten av medikamentet til kvinner og menn.

Fylkene er i denne studien delt opp i to kohorter: fylker hvor det har blitt gjennomført kliniske studier og fylker hvor det ikke har blitt gjennomført kliniske studier på Entresto®. Studien vil være et enkelt eksempel på om bruken øker mer i de fylkene som har deltatt, i en gitt tidsperiode etter at industri-intierte kliniske studier er gjennomført. En annen hensikt med studien er å skaffe til veie faktiske tall som viser implementeringen av medikamentet i alle fylker i Norge. Vi kan da også se på forskjellene mellom fylker som tidligere har gjennomført kliniske studier på medikamentet versus fylker hvor det ikke er gjennomført slike studier. Vi kan også se på antall resepter fordelt på kvinner og menn i de ulike fylkene.

Det er antatt at det er en slik sammenheng, og det forventes at implementeringen går raskere i fylker som allerede er kjent med medikamentet gjennom kliniske studier. Det er likevel lite dokumentasjon som bekrefter dette, og derfor kan denne studien være et viktig bidrag for å bekrefte denne sammenhengen.

3.1.1 Problemstilling:

- *Øker bruken av Entresto® mer i de fylkene som har deltatt i industri-initierte kliniske studier, i en gitt tidsperiode etter at studiene er gjennomført, enn i fylker uten kliniske studier?*
- *Er det forskjell i implementeringsraten av Entresto til kvinner og menn med hjertesvikt?*

Ved å analysere data fra Reseptregisteret kan man evaluere om det er en sammenheng, samt om en eventuell sammenheng endres over tid. I dette prosjektet sammenlignes data fra før generell refusjonsordning ble vedtatt (data fra perioden 1.Mai 2017 til 30.April.2018), med data fra etter at generell refusjonsordning ble innført (data fra perioden 1.Mai 2018 til 30.April 2019). Dette gir muligheter for å se på antall resepter skrevet ut i perioden hvor en kun hadde individuell refusjonsordning, og etter at generell refusjonsordning ble vedtatt. Samtidig kan tallene relateres til geografiske områder hvor det det har vært gjennomført minst én industri-initiert klinisk studie med produktet.

Dersom det synes å være en sammenheng mellom gjennomføring av industri-initierte studier og økt bruk av Entresto®, kan dette være en indikasjon på at det er større sannsynlighet for at om man bor i disse geografiske områdene så er det også høyere sannsynlighet for at man får behandling i henhold til gjeldende retningslinjer. Det kan også tyde på at ny behandling implementeres raskere. Med andre ord kan det tilsi at dersom det gjennomføres kliniske studier i fylket så kan det være en indikasjon på at gjeldende retningslinjer etterleves i større grad.

Årsaken til at man også kan si noe om etterlevelse av retningslinjer er at de europeiske retningslinjene (ESC guidelines) inkluderer bruken av et ARNI produkt dersom visse kriterier er oppfylt, og Entresto® er det eneste produktet i denne kategorien –det er forventet at en del av hjertesviktpasientene i Norge vil oppfylle kravene og kvalifisere til bruk av Entresto®.

Det er hevdet at kvinner med hjertesvikt kan være underbehandlet i Norge (17). Det er derfor også av interesse å se på om det er forskjell på implementeringsraten til av Entresto® til kvinner med hjertesvikt og menn med hjertesvikt, da medikamentet er godkjent til bruk for

både kvinner og menn, og ESC guidelines skiller ikke mellom kvinner og menn med hjertesvikt.

Dersom studien viser at implementeringsraten er høyere, og implementeringen derfor går raskere, og man kan anta at fylker med kliniske studier gir et bedre og mer oppdatert behandlingstilbud til sine pasienter, kan dette igjen være et godt argument for at gjennomføring av kliniske studier bør gis høyere prioritet i Norge.

3.1 Hypoteser

0-hypotesene i denne studien er:

H01: Det er ingen forskjell mellom implementeringsraten av ny og innovativ behandling mellom fylker som har gjennomført kliniske studier på Entresto® og fylker som ikke har deltatt i slike studier.

H02: Det er ingen forskjeller i antall resepter til kvinner og menn

4 Materiale og metode

4.1 Design

Data som brukes i denne studien er hentet fra Reseptregisteret i Norge, og studien er derfor også en form for registerstudie. Designet som anvendes til å besvare problemstillingen er det Carter og Lubinsky (38) beskriver som retrospektiv kohort studie (s.191). Det innebærer at man bruker data som allerede eksisterer til å se etter forskjeller mellom grupper basert på en variabel av interesse. Variablene av interesse i denne studien er om kliniske studier har vært gjennomført i fylket eller ei, samt bruken av ny behandling for hjertesvikt - Entresto®. Det vil si antall resepter i dette prosjektet. I en kohortstudie ønsker man å studere sammenhenger (39) (s.186), og i dette prosjektet var formålet å undersøke om det finnes en sammenheng mellom gjennomføring av kliniske studier og raskere implementering av Entresto®.

I denne studien deles fylkene inn i to kohorter. Den ene kohorten er fylker hvor det har vært gjennomført en eller flere kliniske studier på Entresto®, mens den andre kohorten er fylker hvor det ikke er gjennomført kliniske studier. Fylket defineres inn i første kohort dersom det er inkludert minst en pasient i kliniske studier på Entresto® i fylket.

4.2 Godkjenning fra eksterne instanser

Studien er ikke søkt godkjent hos REK (Regional Etisk Komite) eller NSD da data som brukes ikke er personidentifiserbare. NSD ble forespurt før oppstart av oppgaven og bekreftet at statistiske data ikke krevde godkjenning.

4.3 Data fra Reseptregisteret

Fra Reseptregisteret har jeg fått antall resepter fordelt på periode 1 (1.Mai2017 - 30.April 2018) og periode 2 (1.Mai 2018 - 30.April 2019), samt med fordeling på pasientkjønn.

4.4 Data fra Statistisk Sentralbyrå

Statistisk Sentralbyrå har data på hvor mange personer i hvert fylke som er 60 år og eldre, og dette ble hentet direkte fra hjemmesiden til Reseptregisteret, som er direkte knyttet opp til data også fra Statistisk Sentralbyrå. Ifølge tall fra Novartis (40) er det forventet at omtrent 6% av personer over 64 år vil ha hjertesvikt eller ha opplevd en sviktperiode. Det er derfor relevant å se på antall resepter i forhold til antall personer over 60 år.

4.5 Data fra legemiddelselskapet Novartis AS

Novartis har bidratt med en oversikt over alle kliniske studier de har gjennomført i Norge fordelt på de ulike fylkene.

4.6 Valg av metode

Det primære formålet var å undersøke om pasienter fra fylker som ikke har hatt noen leger aktivt med i kliniske studier med Entresto® blir foreskrevet Entresto® i like stor grad som pasienter fra fylker hvor leger har deltatt i kliniske studier.

Tallene fra Reseptregisteret gir oss data på hvor mange pasienter som har startet med denne nye behandlingen fordelt på fylker i Norge, og fordelt på pasientkjønn. Dersom det sammenlignes med hvor kliniske studier har blitt gjennomført kan det si oss noe om hvilken betydning det faktum at kardiologer og sykehus deltar i kliniske studier påvirker deres valg av behandling. Både av behandling av pasienter som har deltatt i kliniske studier, og andre

pasienter med hjertesvikt, som i henhold til nye retningslinjer blir anbefalt denne behandlingen, gitt at andre kriterier er oppfylt.

Det er flere andre forhold som også kan påvirke hvor raskt ny behandling implementeres, som for eksempel: interesse for å holde seg faglig oppdatert, bedre tro på eldre medisiner, gammel vane osv. Kildene som blir brukt i denne studien kan dessverre ikke si oss noe om andre potensielle årsakssammenhenger, men dette er ikke hovedfokus i denne studien. Kildene brukt i denne studien sier oss noe om antall resepter tatt ut ved de ulike apotekene i hvert fylke, geografiske forhold, samt om resepter er skrevet ut til kvinnelige eller mannlige pasienter.

Dersom det viser seg at det er forskjeller i bruk av Entresto® i fylker med og uten kliniske studier, kan det være en indikasjon på at deltagelse i kliniske studier øker sjansene for at ny og bedre behandling raskere tas i bruk. Det kan også føre til en større etterlevelse av retningslinjer («guideline adherence»), det vil si at anbefalt behandling blir tilbudt flere pasienter. For å konkludere med noe i denne retning kreves dog et større prosjekt enn dette, og da gjerne også på andre medikamenter og inkludert andre potensielle faktorer som kan påvirke valg av behandling.

4.7 Forklaringsvariabler

Som nevnt tidligere i oppgaven er det flere variabler som kan forklare tidlig implementering av et nytt medikament og grad av etterlevelse av gjeldende retningslinjer.

«Gammel vane», bedre tro på gamle medikamenter, ikke faglig oppdatert lege, eller press fra sykehusledelsen om rimeligere behandlingsalternativer kan være noen forklaringsvariabler for at medikamentet i studien ikke ble tatt like raskt i bruk over alt.

Forskjeller i når forskrivere ble utdannet, eventuelt også hvor, kan potensielt ha noe å si. Hvor oppdatert forskriver er på gjeldende retningslinjer spiller trolig en viktig rolle. Greenhalgh (29) (s.43) viser til Richard Grol sin modell for forstå hva som påvirker klinikers etterlevelse av retningslinjer: Individuelle faktorer som kognitive, utdanningsmessige, holdningsmessige

og motivasjonsfaktorer. Den sosiale, organisatoriske og økonomiske konteksten spiller også en rolle her. Disse forklaringsvariablene er ikke studert videre i denne studien.

4.7.1 Kliniske studier

I denne studien har jeg kun sett på én forklaringsvariabel, henholdsvis om det har vært gjennomført en klinisk studie på Entresto® eller ei i fylkene i Norge. Det finnes selvsagt flere faktorer som påvirker implementeringen i større eller mindre grad.

Teoretisk beskrivelse av den første variabelen av interesse er kategorisk, dikotom: Er det gjennomført kliniske studier eller ei i området, **ja eller nei**. I praksis vil det si at fylket defineres som et fylke med kliniske studier på Entresto® dersom det har blitt gjennomført en eller flere Fase 2 eller Fase 3 kliniske studier på Entresto® i perioden fra 1.1.2015 til 31.12.2018. Fylket blir definert som fylke uten kliniske studier dersom ingen fase 2 eller fase 3 kliniske studier på Entresto® er gjennomført i samme periode. Aktive kliniske studier er i studien definert som at det må ha vært inkludert minimum én pasient i en kliniske studie. Data på om det har vært gjennomført kliniske studier i fylket ble innhentet fra Novartis, legemiddelfirmaet som er produsent av Entresto® og som har gjennomført alle kliniske studier på produktet i Norge. Vedlegg 3 viser en oversikt over alle sykehus i Norge som har deltatt i kliniske studier med Entresto®, enten Fase 2 eller Fase 3 studier.

4.8 Antall resepter

Den andre variabelen av interesse er antall resepter som er skrevet ut på Entresto®. Dette er numeriske data, telledata, og innhentet fra Reseptregisteret ved to anledninger: Første periode 01.Mai.2017 – 30.April 2018 (før generell refusjonsordning ble vedtatt i Norge) og andre periode fra 01.Mai 2018 – 30.April 2019 (perioden etter at generell refusjonsordningen ble innført).

4.9 Antall personer over 60 år

I tillegg ble data på befolkningsgrunnlaget i det enkelte fylket innhentet fra reseptregisteret. I Reseptregisteret kan man få data på alder i befolkningsgrunnlag i 5-års-grupper. Vi vet at rundt 6% av befolkningen over 60 år vil ha hjertesvikt (41). Antallet resepter på Entresto® i fylket må derfor ses i sammenheng med antall personer over 60 år i fylket.

Det er også verdt å nevne at fylkesgrenser, og antall fylker har endret seg siden studien ble påbegynt. For å få en best mulig oversikt brukes det i oppgaven, og i studien likevel fylkene som var gjeldende frem til 2019.

Bakgrunnsvariabler som pasientens fødselsår, hvilket fylke og kommune (hvilken kohort) pasienten tilhører, kjønn (kategorisk dikotom variabel), produktnavn, styrke og legemiddelform (Entresto®) innhentes også.

4.10 Datainnsamling og målemetode

Ved hjelp av data fra Reseptregisteret kan man finne ut hvor mange resepter som er skrevet ut på Entresto® fordelt på geografisk område, fordelt på kvinner og menn, og i løpet av gitte tidsperioder.

Primærdata er antall resepter forskrevet på Entresto® i perioden 01. Mai 2017 til 30. April 2018 sammenlignet med antall resepter i perioden 01. Mai .2018 til 01. April 2019. For å finne prosentvis bruk av Entresto®, har jeg sett se på antall resepter fordelt på antall personer over 60 år i hvert fylke/kommune, samt fordelingen på resepter til henholdsvis kvinner og menn.

4.11 Utvalg

Utvalget er alle pasienter i Norge som får forskrevet Entresto® ifølge data hentet ut fra reseptregisteret. Data hentet ut fra Reseptregisteret / Statistisk Sentralbyrå på hvor mange personer over 60 år i hvert fylke vil kunne brukes til å vurdere forventet antall pasienter med

hjertesvikt i hvert enkelt fylke, samt beregne prosentandel av befolkningen som får behandling med Entresto®.

4.12 Personell, utstyr, ressurser

Arbeidet har blitt gjennomført i sin helhet av undertegnede, under veiledning av Øyvind Fensgård, Phd. Inger Holm, PT, PhD har bidratt som intern biveileder.

4.13 Kostnader og finansieringsplan

Arbeidet har ikke hatt andre kostnader enn utgifter til Reseptregisteret for å få utlevert datafil. Dette ble dekket av masterstudent og forfatter av denne oppgaven.

4.14 Etiske overveielser

«Reseptregisteret er et såkalt pseudonymt register» (39) (s. 352) Det vil si at det ikke skal være mulig å identifisere enkeltpasienter eller leger fra data hentet herfra. Man finner pasientens alder, kjønn, bostedskommune, navn på legemiddel og utlevert mengde. Det vil derfor ikke være behov for å utarbeide samtykkeskjema, ei heller nødvendig å søke studien til REK, da dette etter all sannsynlighet vil bli vurdert av REK som en form for kvalitetsstudie. Ifølge Forskningshåndboken (42) sin liste over elementer i studier som blir definert som kvalitetssikring, vil dette prosjektet ikke være søknadspliktig. Det er heller ikke søkt NSD (Norsk Samfunnsvitenskapelige Datatjeneste – Universitetets personvernombud). Dette etter diskusjon med representant for NSD, samt konklusjonen om at studien ikke behandler personopplysninger, og derfor ikke krever en godkjennelse fra NSD.

Etikk og GDPR er i prinsippet også årsakene til at det ikke ble gjennomført studier på kommunenivå i studien. Dersom vi hadde brukt data på kommunenivå ville det i stor grad

være mulig å spore hvilke leger, og i små kommuner også antagelser rundt hvilke pasienter som har fått resept på nytt legemiddel for sin hjertesvikt

5 Analyser

Baseline data er data fra perioden 01.Mai 2017 til 30.April 2018. I denne perioden fikk pasienter medikamentet kun via individuell refusjonsordning, noe som betyr at foreskrivende lege måtte søke om refusjon for hver enkelt resept. Neste måling er perioden 01.Mai 2018 til 30. April 2019 – i perioden rett etter at Entresto® fikk generell refusjonsordning i Norge. Antallet resepter i begge periodene blir sett i sammenheng med antall personer over 60 år som er bosatt i hvert fylke. Analysene ble utført med tanke på å finne en korrelasjon mellom gjennomførte kliniske studier og antall resepter, samt tidstrender i hvert av fylkene/kommunene. Det ble blant annet gjennomført en kjii-kvadrat test der H_0 ble definert som at det ikke er noen sammenheng mellom gjennomføring av kliniske studier og raskere implementering av Entresto®

Jeg har funnet det relevant med deskriptive karakteristikk av hver kohort. Det vil si antall personer totalt i fylket, antall personer over 60 år i hvert fylke samt antall resepter som er skrevet ut på Entresto®.

For de andre kategoriske variablene fant jeg det nødvendig å dele inn de to kohortene ved å summere fylkene som har deltatt i kliniske studier (kohort 1) og fylkene uten kliniske studier (kohort 2). Deretter har jeg prøvd å få en oversikt over frekvens av resepter på Entresto® i begge kohortene.

For å kunne besvare problemstillingen har jeg analysert dataene med tanke på å avdekke en eventuell korrelasjon mellom kliniske studier gjennomført eller ei, og implementering av ny behandling (Entresto®).

Statistiske tester ble gjennomført, men med antall fylker som $N(18)$ ble den statistiske styrken lav. Dette er forøvrig kun relevant dersom en søker å generalisere funn. Siden dette prosjektet opererer med hele populasjonen så er forskjellene reelle, og ikke beheftet med usikkerhet. De forskjellene jeg har funnet er derfor de faktiske forskjellene, og det er i utgangspunktet ikke nødvendig med avanserte statistiske analyser for å kunne generalisere funnene. I kappen har jeg likevel valgt å ta med litt om kjii-kvadrat analysen som ble gjort. Viser til resultatkapittelet for mer om analysene som er gjort.

6 Resultater

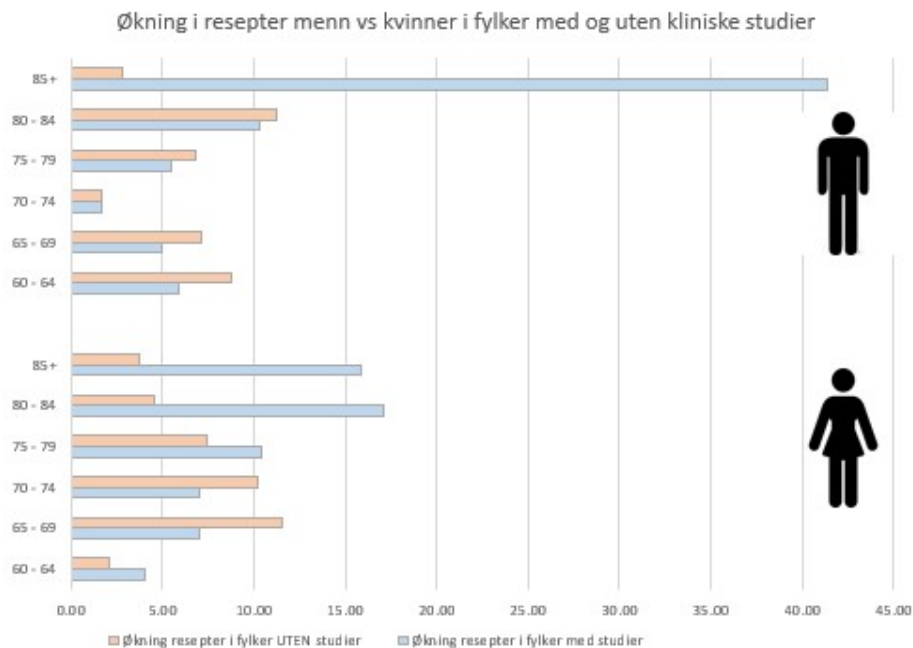
Jeg viser her til resultater som er presentert i detalj i del II av oppgaven, artikkelen. Her er en kort oppsummering av de viktigste funnene:

6.1 Antall resepter

Tabell 1a

	N	Antall resepter periode 1	Antall resepter periode 2	Totalt antall resepter Periode 1 og 2
Fylker som har gjennomført kliniske studier	6	1817	4021	5838
Antall personer over 60 år: 535.825		0.34 % av befolkning>60 (131/7.2% av reseptene til kvinner)	0.75% av befolkning>60 (666/16.6% av reseptene til kvinner)	Økning: 0.41% Økning: 9.4%
Fylker som ikke har gjennomført kliniske studier	12	1615	3478	5093
Antall personer over 60 år: 705.229		0.23% av befolkning >60 (129/8.0% av reseptene til kvinner)	0.49% av befolkning >60 (499/14.3% av reseptene til kvinner)	Økning: 0.26% Økning: 6.3%

6.2 Økning i antall resepter fra periode 1 til periode 2, fordelt på kjønn



Figur 8 – økning i resepter blant menn og kvinner fra fylker med og uten kliniske studier.

Dersom en differensierer mellom kjønn, og ser på hvem reseptene ble skrevet ut til, så ser vi at for kvinner er det en økning av antall resepter fra 75 år oppover for fylker som har deltatt i kliniske studier. For menn ser en derimot at økningen faktisk kun er størst i fylker med kliniske studier for mannlige pasienter over 85 år.

6.2.1 Kjii kvadrat test

Statistiske tester utføres primært dersom en ønsker å bestemme om det er signifikante forskjeller mellom to eller flere datasett (38) (s.281). I artikkelen har jeg med overlegg ikke tatt med statistiske utregninger, basert på slutningsstatistikk, av den enkle grunn at det her opereres med reelle tall, ikke et utvalg, og at det derfor i utgangspunktet ikke er nødvendig. Forskjellene jeg har funnet er reelle og basert på populasjonen, og man behøver derfor ikke å slutte fra utvalg til populasjonen for å kunne generalisere funnene.

Jeg har likevel i kappen valgt å ta med en kjii kvadrat test. Pallant (43) skriver på side 218: «*This test is used when you wish to explore the relationship between two categorical variables*». Den vil derfor teoretisk sett kunne brukes til å sammenligne data mellom de to ulike kohortene; fylker med og uten kliniske studier. Vi trenger to kategoriske variabler, nemlig «ja» eller «nei» til deltakelse i kliniske studier, og den konstruerte variabelen «lav», «medium» eller «høy» som viser til antall utskrevne resepter i kohorten. Mer om hvordan jeg konstruerte variablene med utgangspunkt i antall resepter på neste side.

Kjii kvadrat test er en ikke-parametrisk test hvor man kan undersøke om forskjeller mellom den faktiske fordelingen i en krysstabell og en beregnet fordeling uten noen sammenheng eller statistisk avhengighet mellom to variabler. Jo høyere kjii-kvadratet er, jo mindre sannsynlig er det at den observerte sammenhengen er et resultat av utvalgsfeil. Kjii kvadratet vil automatisk øke med størrelsen på tabellen. Dette må vi korrigere for ved å bruke frihetsgrader ($\text{frihetsgrader} = (\text{antall kolonner} - 1) \times (\text{antall rader} - 1)$). dF i tabellen under bekrefter frihetsgraden. «Asymp. Sig.» viser p verdien. (43)

Det er vanlig å først vise en krysstabell som viser antall forekomster ved ulike kombinasjoner av verdier hos to kategoriske variabler. Dette fungerer bra når variablene er kategoriske og kun har et fåtall av mulige verdier. I denne sammenheng vil man ofte teste om det er uavhengighet mellom de to variablene. Det vil si at det er for utvalget stikkprøvene er hentet fra at man ønsker å trekke en konklusjon. Til dette benyttes kjii kvadrat testen. Som tidligere nevnt er datasettet i denne studien ikke stikkprøver, men faktiske tall, og det er derfor ikke nødvendig med verken kjii kvadrat test eller andre analyser, da forskjellene som vi ser i studien er faktiske forskjeller i hele utvalget, og ikke bare med utgangspunkt i et utvalg som man deretter prøver å generalisere.

Ved bruk av denne testen er det visse krav som bør tilfredsstilles. Dersom et krav ikke er tilfredsstillt, er det nevnt under kjii kvadrat testen.

Krav i henhold til Pallant (43) side 218:

- Data skal være uavhengige av hverandre
- Lavest forventet antall i hver rute skal være 5

Dersom det ikke er mulig å få flere enn 5 i hver rute bør man vurdere å bruke Fischer's Exact test. Det kunne teoretisk sett ha vært verdifullt i denne studien, men da det i utgangspunktet ikke er nødvendig med avanserte statistiske analyser ble det bestemt at i dette tilfellet ville ikke det gi noen ekstraverdi. På grunn av lavt antall N (18) er det ikke mulig å få tall over 5 i hver rute, når en har valgt å ha 3 ulike kategorier. Det hadde heller ikke vært mulig dersom en kun hadde hatt to kategorier (for eksempel «lav» og «høy»).

Alpha nivået er her satt til 0,05.

H_0 forkastes dersom p-verdien er lavere enn signifikansnivået.

H_a : Det er ingen forskjell mellom implementering av ny og innovativ behandling mellom fylker som har gjennomført kliniske studier på Entresto® og fylker som ikke har deltatt i slike studier

For å kunne gjennomføre en kjii kvadrat test på dataene i denne studien ble det nødvendig å kategorisere antall resepter, for å få en kategorisk variabel i tillegg til deltakelse i kliniske studier. Fylkene ble derfor delt i følgende kategorier basert på antall utskrevne resepter:

0=0-49 resepter per 10 000 innbygger over 60 år = LAV

1 = 50-99 resepter per 10 000 innbygger over 60 år = MEDIUM

2 = 100+ per 10 000 innbygger over 60 år = HØY

Antall resepter i periode 1

Krysstabell:

			LAV	MEDIUM	HØY	TOTALT
Har fylket deltatt i kliniske studier	Nei	Antall fylker	12	0	0	12
		%	100%	0%	0%	100%
	Ja	Antall fylker	5	1	0	6
		%	83.3%	16.7%	0%	100%

I periode 1 er alle fylkene som ikke har deltatt i kliniske studier i kategorien «LAV», mens av fylkene som har gjennomført kliniske studier er 5 av 6 fylker også i kategorien «LAV». Det siste fylket i fylker med kliniske studier er i kategorien «MEDIUM».

Kjii kvadrat test

	Value	dF	Asymp. Sig. (2sided)
Pearson Chi-Square	2.118 ^a	1	,146
Likelihood Ratio	2.317	1	,637
Linear-by-linear-ass.	2.000	1	,157

N of valid cases	18
------------------	----

A: 2 celler (50%) har forventet tall under 5. Minimum forventet antall: 0,33

Peason Chi-Square viser her at vi har en verdi som er ,146, som er høyere enn signifikansnivået på 0.05, og vi kan derfor konkludere her at resultatene ikke er signifikante.

Antall resepter i periode 2

Krysstabell:

		LAV	MEDIUM	HØY	TOTALT	
Har fylket deltatt i kliniske studier	Nei	Antall fylker	5	7	0	12
		%	41.7%	58.3%	0%	100%
	Ja	Antall fylker	2	4	0	6
		%	33.3%	66.7%	0%	100%

I periode 2 har antall fylker som ikke har deltatt i kliniske studier i kategorien økt til 7 i kategorien «MEDIUM», mens 5 fortsatt er i kategorien «LAV». For fylker som har deltatt i kliniske studier har vi 4 som har økt til «MEDIUM», mens 2 fortsatt er i kategorien «LAV».

Kjii kvadrat test:

	Value	dF	Asymp. Sign. (2sided)
Pearson Chi-Square	,117 ^a	1	,732
Likelihood Ratio	,118	1	,731
Linear-by-linear-ass.	,110	1	,740
N of valid cases		18	

A: 3 celler (75%) har forventet tall under 5. Minimum forventet antall: 2,33

Peason Chi-Square viser her at vi har en verdi som er ,732, som er høyere enn signifikansnivået på 0.05, og vi kan derfor konkludere her at resultatene heller ikke her er signifikante.

7 Diskusjon

7.1 Diskusjon av resultatene

I artikkelen i del 2 av oppgaven har jeg diskutert resultatene fra studien. Her kommer en liten oppsummering og utdypning av enkelte elementer.

Dersom vi ser på antall resepter fordelt på antall personer i hvert fylke med alder over 60 år, så ser vi en forskjell mellom de to periodene. Fylker som har gjennomført kliniske studier synes å bruke medikamentet mer allerede i periode 1, altså den perioden hvor medikamentet kun var tilgjengelig på individuell refusjonsordning. I fylker med kliniske studier ble medikamentet skrevet ut til 0.34% av befolkningen over 60 år i periode 1, mens for fylker uten kliniske studier er tallet på 0.23%.

I periode 2, hvor en generell refusjonsordning for medikamentet var innført, ser vi også helt klart at fylker som deltar i kliniske studier med Entresto®, også skriver ut flere resepter i ettertid, og flere resepter fordelt på befolkningen over 60 år i fylket. Prosentandelen i fylker med kliniske studier er i periode 2 på 0.75%, mens den for fylker uten kliniske studier er på 0.49%.

Økningen er med andre ord på 0.41% i fylker med kliniske studier, selv om fylkene i denne kohorten allerede i utgangspunktet (altså i periode 1) skrev ut flere resepter på Entresto®. Økningen for fylker uten kliniske studier ligger lavere, på 0.26%.

Selv om de statistiske analysene ikke viser noen signifikante forskjeller, kan vi med dette likevel hevde at forskjellene er tilstede, og de er reelle. Men, på grunn av at utvalget kun er på 18 fylker så er det vanskelig å få statistisk signifikante resultater. I krysstabellen ser vi også at det er flere ruter >1 , og kravene til å kunne bruke χ^2 kvadrat tester er derfor heller ikke oppfylt.

Det er også interessant å se på hvor mange kvinner som har fått utskrevet resept på preparatet. Som nevnt i kapittelet om kvinner og hjertesvikt så er behandling av kvinner med hjertesvikt fortsatt utfordrende for kardiologer, da det ikke finnes egne retningslinjer for kvinner med hjertesvikt. Dette selv om det er argumenter for at hjertesvikt hos kvinner og kvinnelige

hjerter kunne ha trengt egne studier for å dokumentere at det faktisk er like gode resultater for kvinner som for menn. Det vi ser i resultatene av denne studien er at det er nesten like stor andel av kvinner som får Entresto® i begge fylkeskohortene i periode 1. Det vil si 7.2% i fylker med kliniske studier og 8% i fylker uten kliniske studier.

I periode 2 derimot har prosentandelen økt til 16.6 av reseptene som gis til kvinner i fylker med kliniske studier, mens den øker til 14.3 i fylker uten kliniske studier. Det kan dokumenteres en noe sterkere økning av resepter til kvinner i fylkene med kliniske studier. Det er likevel i periode 2 kun mellom 14.3% og 16.6% av reseptene som går til kvinner. Vi vet at det er flere kvinner som lever lengre, og at sannsynligheten for å få hjertesvikt i høy aldre øker, så kan det synes som om kvinner med hjertesvikt er underbehandlet (17). Det er helt klart færre kvinner enn menn totalt som har fått resept på Entresto®. Dette kan igjen tyde på at en generell underbehandling av kvinner med hjertesvikt er et stort problem i Norge. Det synes ikke som at kliniske studier på pasienter med hjertesvikt tar høyde for at hjertesvikt hos kvinner kan utarte seg annerledes enn hos menn, og at behandlingen derfor også kanskje bør være en annen. Studiene fra Novartis har inkludert både kvinner og menn, men det foreligger ikke analyser hvor data fra kvinner og menn er separert, slik at en tydelig kan dokumentere at medikamentet også er like effektivt og trygt for kvinner med hjertesvikt.

Andre interessante funn i studien er alderen på pasienter som får resept på preparatet, fordelt på kjønn. Økningen er jevnt over høyere for kvinner fra 75 år og oppover i fylker med kliniske studier, mens for menn så er det kun for alderen over 85+ at den store økningen i antall resepter finner sted i fylker med kliniske studier. Hva sier dette oss? Det kan tenkes at menn allerede er godt behandlet for sin hjertesvikt, men at det i større grad er kvinner som ikke er godt nok behandlet, og derfor blir økningen blant «yngre kvinner» tydeligere enn for menn? Hos menn ser vi at fylkene med kliniske studier har en totalt sett økning av resepter til menn, men at økningen primært ses hos menn over 85 år. Kan det også tyde på at det er vanskeligere å behandle hjertesvikt for menn over 85 år, samt kvinner over 75 år, og det derfor er lettere for behandlende lege å forsøke et nytt preparat?

Studien viser at implementeringen av Entresto® går noe raskere i fylker hvor det har vært gjennomført kliniske studier med medisinen. Det er likevel vanskelig å si om det faktisk at det har blitt gjennomført studier i fylkene er den reelle årsaken til at implementering går raskere der. Det er som nevnt flere faktorer som spiller inn her, og som det ikke har vært

mulig å fange opp i denne studien. Det er likevel helt klart en tendens at vi ser flere resepter skrevet ut på medikamentet i de fylkene hvor det har blitt gjennomført kliniske studier.

Selv om ESC guidelines nå anbefaler bruk av en ARNI, (Entresto®) dersom pasienter med hjertesvikt fortsatt er symptomatiske, selv med optimal dose av ACEi, beta blokker og MRA, så er det flere kilder som viser at helsepersonell og leger av ulike årsaker ikke nødvendigvis følger retningslinjene (30, 31). Vi kan ikke med sikkerhet si at vi har en liten grad av etterlevelse av retningslinjer («low guidelineadherence») når det gjelder ESC guidelines for behandling av hjertesvikt, da vi ikke med sikkerhet vet hvor mange pasienter i Norge som er symptomatiske selv med optimal dose av ACEi, beta blokker og MRA. Det er likevel grunn til å tro at det er noen, samt at lav grad av etterlevelse av retningslinjer også er en utfordring når det gjelder behandling av pasienter med hjertesvikt.

Studien sier ikke noe om årsaksforhold, hvorfor Entresto® blir tatt i bruk. Det kan være at oppmerksomheten rundt medikamentet fra andre leger eller faglige nettverk, fra tidsskrifter, såkalte «launch» kampanjer fra legemiddelfrimatet, eller fokus på å følge de gjeldende retningslinjene (ESC guidelines). For å vite mer om dette anbefales en kvalitativ studie med intervju, eller en spørreundersøkelse til kardiologer som kan skrive ut resept på Entresto®.

Validitet:

Viser resultatene av studien det som den var tenkt til å vise? Vi ser antall resepter fordelt på fylker, og fordelt på to perioder. Vi ser også om reseptene er skrevet ut til kvinner eller menn. Vi får med andre ord svar på våre to hovedspørsmål – om reseptraten øker mer i fylker med kliniske studier, og vi ser også hvor stor del av denne økningen som har gått til kvinner med hjertesvikt.

Diskusjon av metode

7.1.1 Valg av metoder, styrker og svakheter

I studien opererer jeg med faktiske tall på totalt antall resepter fra Reseptregisteret. Forskjellene jeg har funnet er reelle, og det er ikke behov for avanserte statistiske analyser for å bekrefte at dataene er generaliserbare. Dette er helt klart en styrke, da vi har et konkret eksempel med faktiske tall. Det tallene likevel ikke sier noe om, er andre årsakssammenhenger. Det er flere bias til tallene som studien ikke tar høyde for. Det vil for eksempel være av stor betydning for implementeringsraten hva kardiologene faktisk tenker om det nye medikamentet og om det finnes en generell motstand mot bruk av behandlingsveiledere.

Medikamentklassen (ARNI) er implementert i gjeldende retningslinjer for behandling, men man kan som lege likevel foretrekke å foreskrive eldre behandling som man er mer kjent med, og hvor man har lang erfaring.

Også andre faktorer som generelt nivå av etterutdanning og kurs hos kardiologene, hvor klar er de over at retningslinjer har blitt oppdatert? Dette tar studien i oppgaven heller ikke høyde for.

Dersom dataene hadde vært på kommunenivå, ville vi hatt data fordelt på 356 kommuner, og ikke 18 fylker. Vi ville da hatt en større N, og det ville da også vært enklere å gjennomføre statistiske tester som også kunne være konklusive. Men med et så lavt antall N, som 18, vil det alltid være vanskelig å få resultater som viser signifikante resultater. Det kan også være at fylkesnivå ikke var riktig nivå for å få gode nok tall som kan knyttes til det enkelte sykehus og lege. Vi vet at det er fritt sykehusvalg, og vi kan heller ikke ta høyde for om pasientene krysser fylkesgrenser for å velge et annet sykehus enn nærsykehuset. Noen pasienter sokner også til sykehus som ligger i andre fylker. Den siste faktoren som også kan ha bidratt til at vi ikke får tall som er nøyaktige nok er at tallet på antall resepter er tatt ut fra apotek hvor resepten er hentet ut, ikke verken hvor pasienten bor, eller hvor legen som har foreskrevet medikamentet jobber.

7.1.2 Er resultatene gyldige også for implementering av andre typer medikamenter?

Det er rimelig å kunne anta at implementeringsraten av Entresto® de første årene kan være representativt, og gjeldende også for andre typer medikamenter. Det er likevel behov for flere tilsvarende studier ved implementering av medikamenter, for å kunne si noe sikkert om resultatene her kan være brukt for å predikere implementering av andre innovative medisiner. Det er som tidligere nevnt også betydelig antall av andre faktorer som spiller en rolle når en skal evaluere implementeringsraten av nye medisiner. Det er derfor klart at vi trenger flere studier som dokumenterer implementeringsrate også av andre nye medikamenter, samt forskning på hvilke faktorer som spiller inn når hver enkelt lege velger hvilke medikamenter som skal brukes i behandlingen av sine pasienter.

8 Konklusjon

Studien viser at det er en reell forskjell i økning av resepter på Entresto® i fylker som har deltatt i kliniske studier på medikamentet. Det bekrefter hypotesen om at leger og sykehus som deltar i kliniske studier også implementerer ny og anbefalt behandling i større grad, selv om det i denne studien ikke var veldig store forskjeller. Dette var som forventet da medikamentet var nytt, og anbefalt i forhold til ESC guidelines, og derfor forventet at bruken skulle øke i alle fylker. Eksemplet i studien med Entresto® bekrefter likevel at økningen er størst i fylker som har gjennomført kliniske studier. Det bør også nevnes at det kan være andre forklaringsvariabler som også kan spille en viktig rolle når det gjelder implementeringsraten av ny og anbefalt behandling.

Studien viser også at økningen i antall resepter også gjelder for kvinner med hjertesvikt, men at det generelt skrives ut langt færre resepter til kvinner enn menn. Under 20% av reseptene synes å gå til kvinner. Dette kan tyde på en generell underbehandling av kvinner med hjertesvikt, men kan også være et symptom på at det hersker tvil om denne behandlingen er like effektiv og sikker for kvinner som for menn.

Som nevnt i HelseOmsorg21 (3) er de positive effektene av kliniske studier mange: *“Klinisk forskning er en forutsetning for høy kvalitet i helsetjenesten og for å kunne ta i bruk forskningsbasert kunnskap. Kliniske studier dokumenterer behandlingenes effekt, nytte og sikkerhet”*. Det er som tidligere nevnt et ønske både fra legemiddelindustrien og Norske helsemyndigheter om å øke antallet kliniske studier i Norge. Denne studien er et lite bidrag for å vise at det faktisk kommer pasientene til gode at leger og sykehus deltar i industri-initierte kliniske studier.

8.1 Tanker om videre forskning

Studien viser at i dette tilfellet, da Entresto® ble godkjent for bruk i Norge, og anbefalt i gjeldende retningslinjer, så har vi en forskjell fra fylke til fylke hvor raskt det ble implementert. Tallene viser at medikamentet tas noe raskere i bruk der det har vært gjennomført kliniske studier. Det er likevel behov for flere tilsvarende studier, med andre medikamenter, for å se om vi ser den samme trenden.

Som nevnt i HelseOmsorg21 (3) er de positive effektene av kliniske studier mange: *“Klinisk forskning er en forutsetning for høy kvalitet i helsetjenesten og for å kunne ta i bruk forskningsbasert kunnskap. Kliniske studier dokumenterer behandlingenes effekt, nytte og sikkerhet”*. Det er som tidligere nevnt et ønske både fra legemiddelindustrien og Norske helsemyndigheter om å øke antallet kliniske studier i Norge. Denne studien er et lite bidrag for å vise at det faktisk kommer pasientene til gode at leger og sykehus deltar i kliniske studier.

Det er også verdt å nevne at implementering av retningslinjer, og andre evidensbaserte behandlingsregimer, ikke er lett å innføre over natten. Det kreves forskning på hvilke faktorer som fører til at retningslinjer blir aktivt brukt i praksis, og det er da innforstått at veiledninger må være faglig velbegrunnet, logiske og relevante.

Til slutt bør det også nevnes at det når det gjelder hjertesvikt så kan det være kjønnsforskjeller i forhold til hva som er effektiv og sikker behandling. Dette er det per i dag ikke forsket nok på, og det kan også være at det bør etableres egne behandlingsregimer for kvinner med hjertesvikt. Det oppfordres derfor sterkt til mer forskning på kvinner og hjertesvikt, og ikke minst medikamentell behandling av kvinner med hjertesvikt.

Litteraturliste

Se etter artikkelen

9 DEL II

9.1 Article

The relationship between conducting clinical trials and implementation rates of Entresto® in clinical practice

Mariann Vaule Bringsværd, Master student University of Oslo, Interdisciplinary Health Science

Øyvind Fensgård, PhD, Clinical Research Medical Advisor, Novartis

Contact: Mariann Vaule Bringsvaerd

Phone: +47 908 77 107

Email: mariann_vaule@hotmail.com

9.1.1 ABSTRACT

Objective

The purpose of this study was to gain a deeper understanding of the effect that clinical trials have on the implementation rates of a new drug for treating heart failure, Entresto® in clinical practice. An association between conducting clinical trials and the implementation of new medicinal drugs as well as adherence to guidelines have been argued, but little research has so far been performed to document this.

Study design and setting

This is a retrospective cohort study in which all of Norway's counties were divided into two cohorts; those who had doctors who have participated in industry-initiated clinical trials with Entresto® and those who had not had any doctors who participated in studies with this drug. The number of prescriptions of Entresto® in each county was evaluated against the number of people over 60 years of age in each county.

Results

In counties where clinical trials had been conducted on Entresto® the use of this drug increased faster than in counties where no clinical trials had been conducted. It is largely male patients who received a prescription for the drug in all counties. However the increase is mainly seen in patients over 85 years of age. We also see an increase for female patients, already from 75 years of age, but the numbers of prescriptions for female patients are relatively low.

Conclusion

The evidence presented from this study is not conclusive, but it does suggest that if treating physicians / hospitals are participating in clinical trials, they implement new and recommended treatments sooner than those not participating in clinical trials.

6 Keywords:

Heart Failure, ESC guidelines, gender differences in heart failure treatment, Implementing new drugs, Trial Effect, guideline adherence

Highlights:

What is new?

Key findings

Participation of clinicians in industry-initiated clinical trials seems to increase the implementation rate of the new drug Entresto® for heart failure treatment. This also implies that guidelines are better adhered to, as the drug is recommended by the ESC (European Society of Cardiology) guidelines on the diagnostic and treatment of heart failure.

Additional findings

Prescription rates to female patients are much lower than for men. More research is needed to investigate the treatment of heart failure for female patients, and we encourage the inclusion of more female patients in clinical trials in order to evaluate the safety and efficacy of treatment for both genders.

What this adds to what was known?

A “Trial effect”, meaning that clinicians who participate in clinical trials tend to implement new and approved drugs sooner, and adhere more strictly to treatment guidelines, has been argued in the past, but not confirmed when it comes to new and innovative treatments.

What is the implication and what should change now?

This study serves as an argument that hospitals should prioritize clinical trials as part of their clinical practice, as it suggests that there is a trial effect, in the sense that patients receive new and innovative treatment sooner, and guidelines are more adhered to, if clinicians take part in industry funded clinical trials.

The relationship between conducting clinical trials and the implementation rate of Entresto® in clinical practice

1. Introduction

Participation in industry-funded clinical trials, is not equally common in all hospitals, counties and countries. The focus on clinical trials and its place in regular clinical practice differs from hospital to hospital. However, all university hospitals in Norway are required by law to conduct research under the Specialist Health Service Act §3-8 (In Norwegian: “Specialisthelsetjenesteloven”). In HelseOmsorg 21, which was initiated by the Ministry of Health and Care Services in 2013 (Health Care21, 2014), it is argued that more patients should be given the opportunity to participate in clinical trials. *"The Government aims to strengthen health research and patients' ability to participate in clinical trials"* (1).

The investigation point in this research project is a new drug and innovative drug, which came onto the market in the fall of 2017: Entresto® (sacubitril-valsartan, also known as LCZ696 from clinical trials). This is a relatively new drug for the treatment of heart failure. The drug has a different mechanism of action than existing treatments, and is to date the only ARNI (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor) approved on the Norwegian market (44). ESC (The European Society of Cardiology) updated its guidelines (18) in autumn 2016 for the treatment of heart failure to recommend the use of ARNI if the patient has previously been treated with both beta blockers and an ACE inhibitor (angiotensin converting enzyme), or ARB (angiotensin II antagonist), without satisfactory results (Piepoli et al., 2016). Since Entresto® is the only ARNI on the market, the prescription rates of this drug is well suited for investigation, as it can tell us something about whether international guidelines are being adhered to. There is reason to believe that more patients with heart failure will be meeting the criteria, and that the use of Entresto® will increase in the future as we are experiencing an ageing population and the prevalence of heart failure is shown to increase with increasing age (Ceia et al, 2001). The ESC guidelines are not gender specific, so as of now the guidelines are valid for both female and male patients with heart failure. The drug was put on the list of drugs with a general reimbursement scheme in Norway in April 2018 (45)

Studying the use of this new drug in relation to where industry-funded clinical trials have been conducted could therefore serve as a good case to see if there is a connection between participation in clinical trials and early implementation of new drugs. As mentioned, this applies not only to a new type of treatment, but also a treatment that, according to international guidelines, in some cases would be the recommended treatment.

There are a few studies that have been performed previously to investigate the effect of clinical trials on the change of treatment practices. Andersen, Kragstrup and Søndergaard completed a project where they looked at the effect of clinical trials on general practitioners' adherence to guidelines and prescription patterns (46). They concluded that conducting clinical trials does not appear to have any effect on compliance to guidelines, but that it may indicate that treating physicians tend to choose the drugs they have helped to test in clinical trials over other similar drugs. In addition, Denig et al (47) completed a study in the Netherlands to assess whether clinical trials lead to faster implementation of innovative medications. They conclude with what they call a «trial effect», but this is applicable only in what they call semi-innovative medications (that is, drugs that are not very different from the existing drugs). There is also a review article by Clarke And Loudon (48) where the authors conclude that there are some studies that refer to a certain "trial effect" but it is uncertain whether this is actually something that patients in clinical practice really benefit from.

It is therefore necessary to add more studies to this research of whether there is an actual connection between the conduct of clinical trials and the implementation of new and recommended treatment in clinical practice.

Is it really true that new and innovative treatments (such as Entresto®) are implemented in clinical practice faster if the hospital participated in clinical trials with the drug first?

2. Purpose of the research project

There are political arguments for more industry-funded clinical trials in Norway (49) (50) and a Menon Economics Report points to several direct gains from clinical trials in Norway (4). Numbers from the Norwegian “Legemiddelmeldingen” (50) and R&D report from the Norwegian Pharmaceutical Association (LMI) in 2017 (2) show that both the number of patients participating in clinical trials and number of studies carried out in Norway have decreased sharply in recent years in Norway. We have attempted in this study to identify a

connection between participation in clinical studies and the implementation of new and recommended treatment. It is used as an argument in both the Menon Economics Report and the “legemiddelmeldingen” (50) that by conducting clinical trials patient care is also improved. With this study, we sought to find an example that could further elucidate this assumption. The study is based on the prescription rates of Entresto®, as an example of a new drug with which it is possible to analyze the implementation rate, as we have the exact overview of the number of prescriptions collected in each of the counties in Norway. As mentioned, there are studies concluding with a so-called "trial-effect", but it is uncertain whether this has any relevance to the actual treatment patients receive, especially when it comes to new and innovative treatment as pointed out by Clarke and Loudon (48) in their review article. If a connection between conducting clinical trials and implementation of new and recommended treatment is identified, and hence also better patient care, this may lead to a change in prioritization in Health-Norway which in turn can facilitate more clinical trials in Norway in the future.

Is there a connection between the conduct of industry-initiated clinical trials with Entresto® and implementation rates of Entresto® in clinical practice?

3. Methods

By analyzing data from the Norwegian Prescription Registry, we examined whether the prescription rates change over time. In this project we have therefore compared data from before the general reimbursement scheme was adopted for the drug in Norway (data from the period 1st of May 2017 to 30th of April 2018), with data from after the general reimbursement scheme was introduced (data from the period 1st of May 2018 to 30th of April 2019). This provides an opportunity to look at the number of prescriptions for a period before and after the general reimbursement scheme was adopted. The numbers were divided into two groups of counties, counties who had participated in clinical trials with Entresto®, and counties who had not participated in clinical trials with this drug. A county was counted as “had participated in clinical trials with the drug” if one or more industry-led clinical trials had been conducted and at least one patient was randomized into a trial.

3.1 Data variables and design

Data used in this study are numbers extracted from the Prescription Registry in Norway, and the study is therefore defined as a registry study, and design is a retrospective cohort study. The variables of interest in this study will be whether clinical trials have been conducted in the county or not, as well as the use of new treatment for heart failure - Entresto®, that is the number of prescriptions for this drug.

3.2 Clinical Trial – Definition

A key term to be defined is clinical trials. Clinical trials are defined by Helsenorge.no (5) as "*... studies conducted on humans to investigate the effects of drugs or other methods of treatment, but also to investigate how drugs are converted in the body and whether the side effects are acceptable*". In this study, we refer to clinical trials conducted with Entresto®.

Clinical trials are divided into different phases (6). In this study, we have defined a county to have participated in clinical trials if they have participated in phase 2 or phase 3 trials. Phase 3 trials are the main clinical trials that hospitals have participated for Entresto®. In phase 3 trials the drugs are tested on a large group of patients to get data on their efficacy and safety. These types of studies are mandated to get a drug approved for sale in Norway.

We wanted to investigate whether cardiologists from counties with no active clinical trials with Entresto® are prescribing the drug as much as cardiologists from counties that have participated in clinical trials. This will initially provide data on how many patients have started with this treatment distributed across counties in Norway. It also gives us the opportunity to evaluate whether the fact that clinical trials were conducted has an effect on the pace that the drug is implemented in clinical practice. It may also tell us whether cardiologists and hospitals that participate in clinical trials alter their choice of treatment of patients after completing the study. There are several biases, or other conditions, that can affect how quickly new treatment is implemented, such as interest in staying professionally up to date, better faith in older medications, resistance to innovation or old habits. Unfortunately, the sources used in this study cannot tell us anything about other potential causalities and biases, but this is not the main focus of this study. This is however of great importance and this must be kept in mind while interpreting the results.

3.3 Guideline adherence

If there are differences in the use of Entresto® in counties with and without clinical trials, this may be an indication that if doctors and hospitals participate in clinical trials this may result in new and better treatment being adopted faster, as well as a greater adherence to treatment guidelines (guideline adherence). That is, recommended treatment is offered to more patients. To conclude something in this direction, however, a larger project than this is required, and then also on other drugs and including other potential factors that may affect the choice of treatment.

4.Results

Table 1a

		Period 1	Period 2	Difference
Counties that have participated in clinical trials (N=6)	Number of prescriptions	1817	4021	2204 (121%)
	% of total population >60 years treated with Entresto	0.34%	0.75%	+0.41%
	% of prescriptions to female patients	7.2%	16.6%	+9.4%
Counties that have not participated in clinical trials (N=12)	Number of prescriptions	1615	3478	1863 (115%)
	% of total population >60 years treated with Entresto	0.23%	0.49%	+0.26%
	% of prescriptions to female patients	8.0%	14.3%	+6.3%

*assuming that all patients have been receiving one prescription each

Period 1: 01.MAY 2017 -30.APRIL.2018

Period 2: 01.MAY 2018 – 30.APRIL 2019

Table 1b

County	Participated in clinical trials	Number of prescriptions period 1		Number of prescriptions period 2	
	Y=yes N=no	Female patients	Male patients	Female patients	Male Patients
1 – Akershus	Y	81	520	256	994
3 – Buskerud	Y	14	344	101	571
10 – Oslo	Y	<5	151	53	397
11 – Rogaland	Y	36	366	230	655
14 – Troms	Y	<5	<5	<5	67
18 – Østfold	Y	<5	278	26	609
2 – Aust Agder	N	21	87	50	238
4 – Finnmark	N	<5	<5	<5	<5
5 – Hedmark	N	17	72	97	207
6 – Hordaland	N	73	298	145	602
7 – Møre og Romsdal	N	<5	208	32	312
8 – Nordland	N	<5	69	<5	120
9 – Oppland	N	<5	57	<5	127
12 – Sogn og Fjordane	N	<5	20	<5	96
13 – Telemark	N	18	164	96	363
15 – Trøndelag	N	<5	150	<5	233
16 – Vest Agder	N	<5	200	21	356
17 – Vestfold	N	<5	188	58	385

* 15 – Trøndelag – until 2019 divided between North and South, but in this study reflected as one county

<5 is listed in the table if the number of prescriptions is less than 5

The total number of prescriptions in the first period in counties where clinical trial(s) have been performed is 1817 and this number increases to 4021 in period 2. This constitutes an increase in the use of Entresto® of 121%. For counties where no clinical trial has been performed on Entresto® the number of prescriptions in period 1 is 1615 and increases to 3478 in period 2. The increase for these counties constitutes an increase of 115%.

An increase would be expected since the treatment is newly approved and also included in the ESC guidelines. However, we do see a higher increase in the counties with clinical trials. In these counties, the percentage of patients over the age of 60 who received this treatment increases from 0.34% in period 1 to 0.75% in period 2. For counties without any clinical trials

the corresponding percentages are 0.23% to 0.49%. This shows us that an increase in the number of prescriptions has taken place also in counties with no clinical trials, but more so in the counties with clinical trials.

When it comes to prescription of the drug to female patients the percentages 7.2% in period 1 and 16.6% in period 2 for counties that have conducted clinical trials. This constitutes a rather big increase in the prescription rate to female patients in these counties. However, an increase is also present for the other counties with no clinical trials, The first period shows an 8.0% prescription rate for women in period 1 which is almost the same number as in the counties from the first cohort. In period 2 the prescription rates increase also here, but to a slightly lower percentage, 14.3%.

In addition we also see that there are two counties not prescribing the drug at all to either male or female patients in both periods. These two counties did not participate in any clinical trials with the product either. It is also worth mentioning that in one county (Oslo) the only prescriptions made to female patients were made to patients older than 80 years of age.

5. Discussion

There is a higher numerical increase of prescriptions in counties in which clinical trials on Entresto® were conducted. This is not to be argued, but we do also see an increase in the prescription rate in the other counties. That is to be expected because the treatment is a novel drug to treat heart failure patients, and this novel drug class is also recommended by the ESC guidelines to be used if a certain number of prerequisites are met. However, it is not known if this trend will continue, or if it balances out after a few years. We therefore argue that this study indicates a certain “trial effect”, especially in the first years after approval, and implementation of new and recommended treatment takes less time in counties that have participated in clinical trials.

There are multiple biases that should be considered, such as clinician’s selection. It could be the case that clinicians that take part in clinical trials are more likely to be up to date on new treatments possibilities and adhere to official treatment guidelines. In this study we did not have any possibility to account for this factor. Guideline adherence has also been studied in the past, (29) and we do see that there are multiple factors that can lead to not adhering to

guidelines, such as lack of awareness of the guidelines, lack of familiarity with the product, disagreement with the guideline recommendations, a belief that one would be unable to follow the guidelines, lack of motivation, among other factors.

An interesting finding uncovered here is the rate of prescriptions to female patients. Heart failure in women are often treated differently than in men (51), and female patients are often underdiagnosed with heart failure as they tend to have a different set of symptoms than male patients (21). It could therefore be the case that women are undertreated in general, and are not benefiting from new and innovative heart failure treatment to the same extent as their male counterparts. With that being said, it is not documented that female patients with heart failure would benefit from the treatment investigated in this paper in the same way as men. This is solely an assumption made on our part as the effect and safety has been documented in general for patients with heart failure. In the clinical trials used to document safety and effect of the treatment, there were not a sufficient number of female patients included in order to have the statistical power to conclude on treatment effect solely for female patients. It has been argued that there are biological sex differences and hence there could also be differences in the effect of medical treatment in general (17).

Regarding the fact whether there is any effect on the prescription of ta drug from participating in clinical trials, there seems to be an effect of prescribing the drug also for female patients. However, the number of female patients in the studies are low, and as mentioned above (table 1b) female patients with heart failure seem to be undertreated in all counties under the assumption that heart failure is equally present within the sexes. This would suggest that there is a need for more clinical trials that include a higher number of female patients with heart failure in order to conclude if the effect of the treatment is positive also for female patients.

Previous studies have concluded in general that patients treated at hospitals that participate in clinical trials do tend to receive better care and have lower mortality rates than patients treated in other hospitals (52). In this study we see that more patients are prescribed this new and innovative treatment at hospitals that have participated in clinical trials, and by extension these hospitals would be slightly more likely than the others to adhere to ESC guidelines. This could of course be coincidental, and there is a need to investigate guideline adherence when it comes to other new drug treatments and guidelines as well.

A major limitation in this study is the fact that we cannot distinguish between the different hospitals and private cardiology practices. The numbers received from the Prescription

Registry is the total number of prescriptions picked up from pharmacies in the county. It is therefore a real possibility that patients treated in counties where clinical trials were performed, are actually picking up their medication at a pharmacy in another county. If so, these prescriptions might in fact be listed under the cohort with no clinical trials performed. We do, however, not see this as a big issue as the standard procedure would be to pick up medication at a pharmacy near to the hospital where patients are treated.

Another limiting factor of the study is that we do not have the number of prescriptions on a municipality level and only at county level. There are 356 municipalities in Norway, and this might have been more accurate than using data on a county level. We suggest to investigate this further to get a more detailed description of the prescription patterns.

We also acknowledge that there are many other factors that can influence how quickly new medication is implemented, and guidelines adhered to. In addition to the considerations mentioned in 3.2 the manufacturing company (in this case Novartis) could also have run launch campaigns that might influence prescribers. These are potential biases that we need to keep in mind when interpreting the results of this study.

A last aspect to take into consideration is that implementing evidence-based healthcare and hence also guidelines, is not something that happens over-night. We do see in Norway that the general guideline adherence in some cases can be low (30, 31), so the fact that ARNI was included in the ESC guidelines may not be a sufficient argument for some cardiologists to start prescribing this drug to patients.

Conclusion

Previous studies have concluded that clinical trials with semi-innovative drugs show what could be called a “trial-effect” (47). However, this has not been confirmed for trials with innovative drugs (47) - like the drug being investigated in this research project. The evidence from this study is not conclusive, but it does suggest that if treating physicians / hospitals are participating in clinical trials, they implement new and recommended treatment sooner than those not participating in clinical trials. There are, however, many biases that are difficult to eliminate. The general guideline adherence in Norway, which some have argued is low (30, 31), is also something to take into consideration while implementing these results.

In this article we argue that we do see a certain “trial effect” when it comes to implementing new treatment and adhering to clinical guidelines, also when it comes to innovative drugs. We recommend further investigations before concluding.

A complicating element however is that female patients with heart failure seem to be undertreated based on the number of prescriptions, and according to relevant literature (17), and we need more documentation on heart failure treatment for women. Therefore, we want to encourage all pharmaceutical companies that are performing clinical trials on heart failure drugs to also include a sufficient number of female patients, so that we receive statistically significant results for the treatment of heart failure in female patients.

Conflict of interest

Mariann Vaule Bringsværd has previously worked as a consultant for the pharmaceutical company developing Entresto®. Øyvind Fensgård is currently employed by the pharmaceutical company, whilst Inger Holm declares no conflict of interest.

Acknowledgement

The study was solely a student project initiated and completed by Mariann Vaule Bringsværd.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliography

Uncategorized References

1. (2014–2015) MS. Legemiddelmeldingen 2016. Oslo: Regjeringen.no; 2015.
2. LMI. LMI - FoU undersøkelsen 2017. 2017.
3. HelseOmsorg21. In: Services MoHaC, editor. Oslo, Norway2014.
4. Bergman E, Gjems M, Skogli E. Verdien av industrifinansierte kliniske studier i Norge. Oslo: MENON Economics; 2017.
5. Helsenorge.no. Helsenorge.no/clinical trials Oslo2020 [updated 17.09.2017. Available from: <https://helsenorge.no/kliniske-studier>.
6. Faser i legemiddelutvikling 2020 [Available from: <https://legemiddelverket.no/godkjenning/klinisk-utproving/faser-i-legemiddelutvikling>.
7. LMI. Studier til pasientens beste. Oslo: LMI; 2018.
8. LMI. Kliniske studier må bli integrert del av pasientbehandlingen Oslo: LMI; 2019 [updated 17.Sep.2019. Available from: <https://www.lmi.no/2019/09/17/kliniske-studier-ma-bli-integrert-del-av-pasientbehandlingen/>.
9. LMI. Ytterligere nedgang i kliniske studier Oslo2019 [updated 01.02.2019. Available from: <https://www.lmi.no/2019/02/01/ytterligere-nedgang-i-kliniske-studier/>.
10. LMI. Bekymret for nedgangen i kliniske studier Oslo2017 [updated 22.06.2017. Available from: <https://www.lmi.no/2017/06/22/bekymret-nedgangen-kliniske-studier/>.
11. Stortingsinnstilling Innst. 151 S (2015–2016). Stortingsmelding om kliniske studier. Oslo: Stortinget; 2016.
12. Legemiddelforeningen. Regler for markedsføring av legemidler 2010 [updated 03.03.2010. Available from: https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/01/2_NOR-nor-Code-20101.pdf.
13. Venkataraman S, Stremersch S. The Debate on Influencing Doctors' Decisions: Are Drug Characteristics the Missing Link? Management Science. 2007;53(11):1688-701.
14. Gullestad L, Westheim A. Hjertesvikt, årsaker, diagnostikk og behandling. 5 ed. Oslo: AstraZeneca; 2004 2004.
15. Novartis. Kort oppsummering om Entresto: Novartis; 2020 [Available from: <https://www.medhub.no/legemidler/kardiologi/v-entrestor/kort-oppsummering-om-entresto>
16. Norsk Legemiddelhandbok - Y8.6 - Hjertesvikt 2020 [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/T8.6/Hjertesvikt>.
17. Løchen M-L, Gerds E. Kvinnehjarter, en medisinsk fagbok om vanlige hjertesykdommer. Oslo: Gyldendal norsk forlag; 2015.
18. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European heart journal. 2016;37(29):2315-81.
19. ESC Guidelines and Scientific Documents 2020 [Available from: <https://www.escardio.org/Guidelines>.
20. Gullestad L. Hjertesvikt, hva er nytt. Indremedisinen. 2015;03(1).
21. Savarese GDA, Domenico. Sex differences in heart failure. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2018;1065:529-44.
22. Årsrapport Norsk Hjertesviktsregister 2019: Kvalitetsregistre.no; 2019 [Available from: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/5_arsrapport_2019_norsk_hjertesviktsregister.pdf.
23. Nyheter innen hjertesvikt [web page]. Oslo: Norsk cardiologisk selskap; 2017 [updated 4.Dec.2017. Available from:

- <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-cardiologisk-selskap/arbeidsgrupper/ag-hjertesvikt/nyheter-innen-hjertesvikt/>.
24. Reinnleggelse-innen-30-dager-for-eldre-pasienter-etter-sykehusinnleggelse-for-hjertesvikt: Helsedirektoratet; 2020 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/kvalitetsindikatorer/hjerte-og-karsykdommer/reinnleggelse-innen-30-dager-for-eldre-pasienter-etter-sykehusinnleggelse-for-hjertesvikt>].
 25. Hjertesvikt Norge, omfang og kostnader 2019 [updated 21.06.2019. Available from: <https://www.menon.no/hjertesvikt-norge-omfang-samfunnskostnader/>].
 26. Stöllberger C, Schneider B. Concerns about the ESC heart failure guidelines. Int J Cardiol. 2016;228:707-8.
 27. Norsk cardiologisk selskap. Anbefalinger for utredning og behandling av hjertesvikt Oslo2013 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-cardiologisk-selskap/arbeidsgrupper/ag-hjertesvikt/anbefalinger-for-utredning-og-behandling-av-hjertesvikt/>].
 28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal. 2016;37(27):2129-200.
 29. Greenhalgh T. How to implement evidence-based healthcare. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2018.
 30. Hetlevik I, Getz LK, Anna Luise. Allmennleger som ikke følger retningslinjer, kan de ha sine grunner? Tidsskriftet Den Norske Legeforening. 2008;19.
 31. Evenstad BSL, Lill, Gravningen K. Barrierer mot etterlevelse av retningslinjer for helsepersonell i sykehus. Sykepleien. 2020;15.
 32. Helsebiblioteket. Hva forstår vi med kvalitetsregister? Oslo2009 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/kvalitetsmaling/hva-forstar-vi-med-kvalitetsregister>].
 33. Folkehelseinstituttet. Om Reseptregisteret 2005 [updated 23.07.2020. Available from: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/reseptregisteret/om-reseptregisteret/>].
 34. (2008-2009) Smm. Stortingsmelding nr 7 - Et nyskapende og bærekraftig Norge. Oslo2009.
 35. Hartley J. Creative industries. Malden, Mass: Blackwell; 2005.
 36. Sørås I. Organisasjonsutvikling i sykehus : forbedringsarbeid i teori og klinisk praksis. Oslo: Universitetsforl.; 2007.
 37. Helse-Sør-Øst. Bakgrunn: Hvorfor har vi Nye metoder? Oslo2020 [updated 05.03.2020. Available from: <https://nyemetoder.no/om-systemet/bakgrunn-hvorfor-har-vi-nye-metoder>].
 38. Carter RE, Lubinsky J. Rehabilitation research : principles and applications. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2016.
 39. Veierød MB, Thelle D, Hjartåker A, Laake P. Epidemiologisk og klinisk forskning. Oslo: Gyldendal akademisk, 2007; 2007. p. [33]-[44].
 40. Novartis. Om hjertesvikt 2020 [Available from: <https://www.medhub.no/legemidler/kardiologi/entrestor/om-hjertesvikt>].
 41. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail. 2002;4(4):531-9.
 42. Lødrup Karlsen KC, Staff A. The Research Manual (7 ed.). Oslo: Oslo University Hospital in cooperation with Haukeland University Hospital; 2007.
 43. Pallant J. SPSS survival manual : a step by step guide to data analysis using IBM SPSS. 6th ed. ed. Maidenhead: McGraw Hill Education; 2016.

44. Felleskatalogen. Felleskatalogen, Entresto 2020 [Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/entresto-novartis-612705>.
45. Legemiddelsøk, Entresto [Internet]. 2020. Available from: <https://www.legemiddelsok.no/sider/default.aspx?searchquery=entresto&f=Han;Vir;Ref;Mar;Avr;gen;par;&pane=4>.
46. Andersen M, Kragstrup J, Sondergaard J. How conducting a clinical trial affects physicians' guideline adherence and drug preferences. *JAMA*. 2006;295(23):2759-64.
47. Denig P, Haaijer-Ruskamp FM, Wesseling H, Versluis A. Impact of clinical trials on the adoption of new drugs within a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;41(4):325-8.
48. Clarke M, Loudon K. Effects on patients of their healthcare practitioner's or institution's participation in clinical trials: a systematic review. *Trials*. 2011;12:16.
49. Lov om spesialisthelsetjenesten m.m. (spesialisthelsetjenesteloven) (2001).
50. Legemiddelmeldingen. 2016.
51. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM, et al. Sex differences in heart failure. *European heart journal*. 2019;40(47):3859-68c.
52. Majumdar SR, Roe MT, Peterson ED, Chen AY, Gibler WB, Armstrong PW. Better Outcomes for Patients Treated at Hospitals That Participate in Clinical Trials. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):657-62.

9.2 Vedlegg

9.2.1 Journal of Clinical Epidemiology author information pack

https://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/525472?generatepdf=true