

En samverkansmodell för utveckling och introduktion av **NYA LÄKEMEDEL**



Det tar lång tid att utveckla nya läkemedel och göra dem tillgängliga för patienter. Stegvis godkännande kan ge tidigare tillgång till läkemedel för de patienter som har de mest uttalade medicinska behoven och en strukturerad uppföljning som ger bättre möjlighet till kunskapsuppbyggnad. I den här artikeln beskriver läkaren **Bror Jonzon**, ämnesområdesansvarig för farmakoterapi vid Läkemedelsverket, arbetet med att utveckla konceptet med stegvist godkännande.



Utvecklingstiden för nya läkemedel är lång. Både de forskande läkemedelsföretagen, patienter/patientorganisationer och vårdprofessionerna har tagit olika initiativ för att försöka korta ledtiderna för utvecklingen av nya läkemedel. Det gäller alla steg från projektstart, ansökan om godkännande, till marknadsföringstillstånd och till dess att läkemedlet kommer till användning. Regulatoriska myndigheter

har på olika sätt försökt hitta former för att tillmötesgå dessa behov. Konceptet med stegvist godkännande bygger vidare på sådana tidigare regulatoriska initiativ.

Regeringen uppdrog i december 2013 till Läkemedelsverket, inom ramen för den nationella läkemedelsstrategin (NLS), att i samråd med Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) och Sveriges Kommuner och Landsting

(SKL) studera olika internationella initiativ och processer för att stegvis godkänna och prissätta nya läkemedel. I uppdraget har också ingått att överväga en gemensam nationell position och föreslå åtgärder som bidrar till att processen utvecklas, samt bedöma om den är förenlig med det europeiska regulatoriska systemet. En analys av hur stegvist godkännande kan komma att påverka processen för ordnat införande av nya läkemedel har också gjorts.

Uppdraget har genomförts som en av 39 aktiviteter inom den nationella läkemedelsstrategin (NLS), en nationell kraftsamling kring prioriterade förbättringsområden inom läkemedelsområdet som startade 2011 och samordnas av CBL-kansliet (Centrum för bättre läkemedelsanvändning) på Läkemedelsverket.

RUNDABORDSKONFERENS

Med anledning av uppdraget anordnade Läkemedelsverket en rundabordskonferens i London i början av 2014. På konferensen deltog regulatoriska representanter för de nationer som tagit en ledande roll i utvecklingen av stegvist godkännande. Syftet med mötet var att få en aktuell överblick över pågående internationella initiativ.

Det finns ett etablerat internationellt nätverk – Newdigs (New drug development paradigms) – som varit starkt pådrivande för utvecklingen. I nätverket finns representanter för vissa myndighe-

ter och andra aktörer inom läkemedelsutveckling. Man har haft återkommande informella möten med läkemedelsföretag för att diskutera alternativa utvecklingsplaner för pågående läkemedelsprojekt. På så sätt har man kunnat diskutera och vidareutveckla konceptet.

Sedan början av 2014 är det den regulatoriska europeiska samarbetsorganisationen EMA (European Medicines Agency) som leder utvecklingen av konceptet. I mars 2014 påbörjade EMA en pilotverksamhet för stegvist godkännande (adaptive licensing). Sverige företräds i pilotverksamheten av Läkemedelsverkets representanter i Scientific advice working party (SAWP). Även TLV har möjlighet att delta.

"Stegvist godkännande är den svenska termen för det engelska adaptive licensing, adaptive pathways, progressive licensing eller staggered approval. Begreppen är utbytbara och motsvarar det som i denna artikel kallas stegvist godkännande."

Dessutom har Sverige engagerat sig i Newdigs-samarbetet där man nu fokuserar på att bättre använda kunskapen från uppföljning av läkemedel efter godkännande.

STEGVIST GODKÄNNANDE

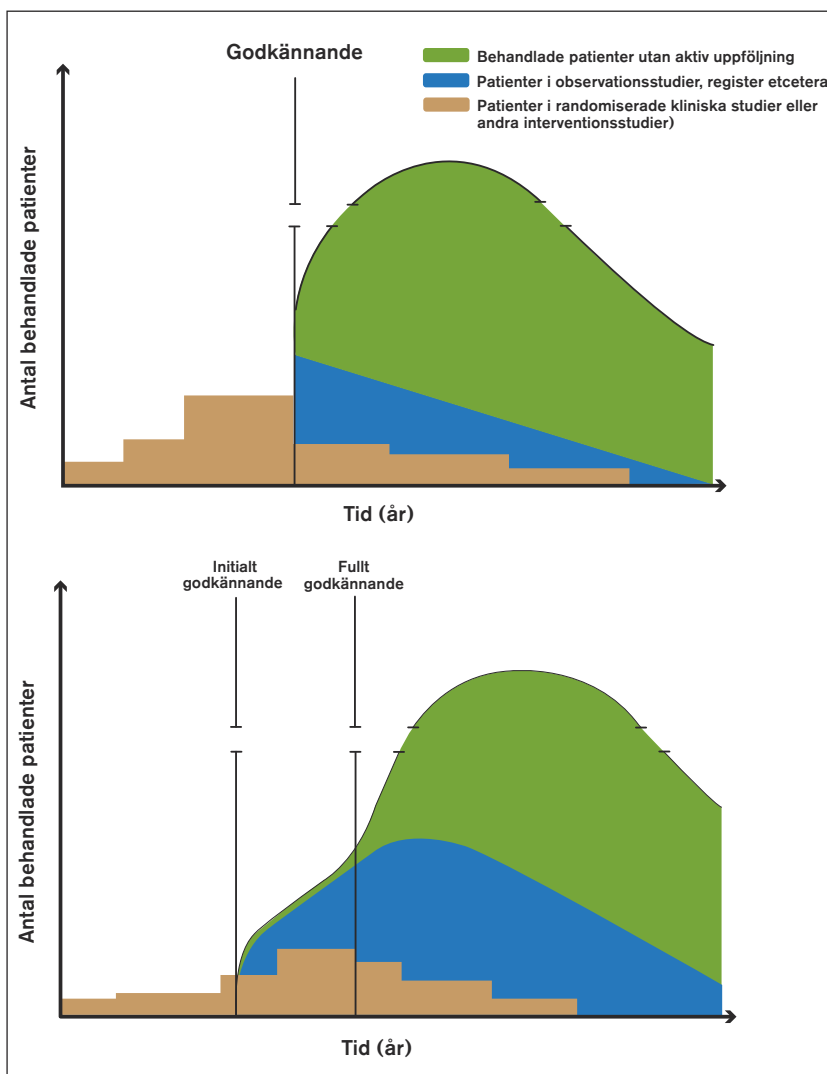
Stegvist godkännande är den svenska termen för det engelska adaptive licensing, adaptive pathways, progressive licensing eller staggered approval. Begreppen är utbytbara och motsvarar det som i denna artikel kallas stegvist godkännande.

Adaptive licensing har av Eichler och medarbetare (CPT, 2012) definierats som: "a prospectively planned, adaptive approach to regulation of drugs and biologics. Through iterative phases of evidence gathering to reduce uncertainties followed by regulatory evaluation and license adaption, adaptive licensing seeks to maximize the positive impact of new drugs on public health by balancing timely access for patients with the need to assess and provide adequate evolving information on benefits and harms so that better-informed patient-care decisions can be made".

Definitionen betonar att det är en anpassningsbar utvecklingsmodell med återkommande informationsinsamling och stegvisa godkännanden som vill få en optimal avvägning mellan tidig tillgång till ett läkemedel mot graden av kunskap om läkemedlet." Konceptet illustreras i figur 1.

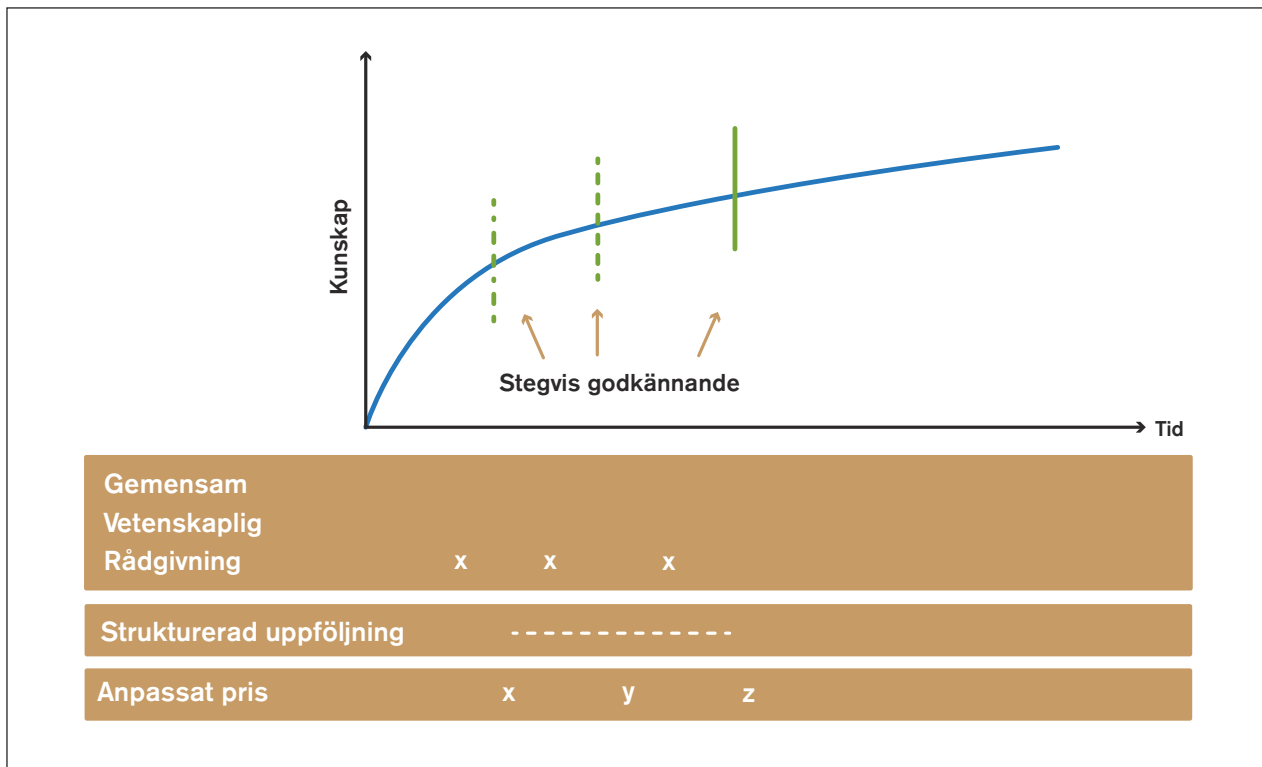
Ovanstående definition av adaptive licensing fångar dock inte hela innebörden i konceptet stegvist godkännande. Samtliga benämningar för processen har sina tillkortakommanden.

Benämningen stegvist godkännande leder lätt tankarna till att konceptet endast handlar om en successiv utökning av godkända indikationer/indikationsområden för nya läkemedel. Nu används allt mer begreppet medicines adaptive pathways (to patients) (MAP(P)s). I pathway-begreppet inryms de komponenter som rör prismodell, införande och upp-



Figur 1. I dag växer antalet patienter kraftigt efter godkännandet men denna läkemedelsbehandling bidrar i begränsad omfattning till ytterligare kunskap om läkemedlet. Med stegvist godkännande ökar antalet patienter mer kontrollerat efter ett initialt tidigt godkännande och patientdata från den kliniska verksamheten samlas inför nästa steg. Figuren är anpassad efter Eichler et al, 2012.

••• stegvist godkännande



Figur 2. Processen för stegvist godkännande illustrerat över tid med kunskapsuppbbyggnad och utökning av indikation med stegvisa regulatoriska godkännanden. I den nedre delen beskrivs hur utvecklingen planeras genom upprepade gemensamma vetenskapliga rådgivningar som inkluderar fler aktörer och som startar tidigt under den kliniska utvecklingen, samt en fortsatt kunskapsuppbbyggnad genom strukturerad uppföljning och prisanpassning vid upprepade tillfällen baserat på överenskommen prismodell och den ökade kunskap som genereras.

följning. Inom EMA kommer begreppet adaptive pathways att användas.

Det finns i dag inga regulatoriska hinder för stegvist godkännande och införande av nya läkemedel. Det är redan i dag vanligt att indikationer och användningsområden utvidgas stegvis under ett läkemedels livscykel. Exempel på möjligheter som finns inom det regulatoriska systemet är godkännande beviljat med vissa specifika villkor (conditional marketing authorisation), riskhanteringsplan med PASS och PAES (post-authorization safety/efficacy studies), periodisk säkerhetsuppföljning, förnyelse och compassionate use-program. Flera av dessa möjligheter kan bli aktuella vid stegvist godkännande.

GRUNDLÄGGANDE KOMPONENTER FÖR STEGVIST GODKÄNNANDE

- Återkommande gemensamma regulatoriska och hälsoekonomiska vetenskapliga rådgivningar med möjlighet för flera aktörer att delta.
- Strukturerad uppföljning och återkommande utvärdering av effekt och sä-

kerhet i klinisk praxis som bygger på ordnat införande och genererar data (i exempelvis kvalitetsregister) som är användbara ur ett regulatoriskt och hälsoekonomiskt perspektiv.

- Konceptet bör vara förenat med en flexibel prismodell med möjlighet att anpassa priset under läkemedlets livscykel för att skapa incitament och förbättrad kostnadseffektivitet.

Figur 2 visar en schematisk bild av de grundläggande komponenterna för stegvist godkännande över tid.

Vetenskaplig rådgivning

För att förbättra möjligheterna för patienter med de mest uttalade medicinska behoven att få tillgång till nya läkemedel tidigare är det viktigt att flera parter involveras tidigt. Det kan förutom företaget och myndigheterna gälla betalningsansvariga, specialitäläkarföreningar, registerföreträdare och patientråd/patientföreträdare.

I den tidigaste fasen av stegvist godkännande kan det bli en utmaning att

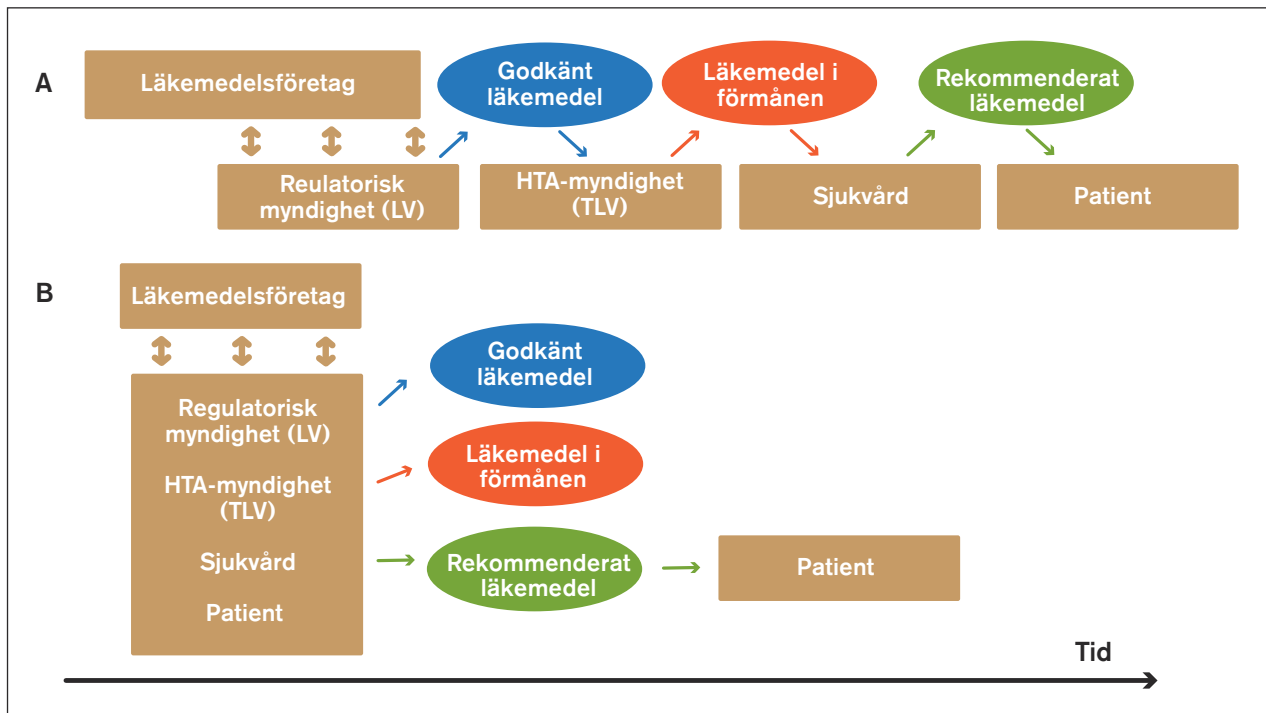
involvera parter på nationell nivå på ett meningsfullt sätt då den tidiga dialogen av stegvist godkännande för nya läkemedel sker på Europainivå.

Vetenskaplig rådgivning från regulatoriska myndigheter är en redan etablerad verksamhet i flera EU-länder (inklusive Sverige), och gemensam rådgivning från en regulatorisk myndighet (LV) och en subventionsmyndighet som bedömer hälsoekonomiska beslutsunderlag (TLV) är också en redan etablerad verksamhet i bland annat Sverige. Detta skulle kunna vara en struktur att bygga vidare på nationellt för att stödja utvecklingen.

Strukturerad uppföljning

Stegvist godkännande både kan och bör samordnas med processen för ordnat införande av nya läkemedel. Ordnat införandeprocessen har utvecklats i ett angränsande projekt inom nationella läkemedelsstrategin (NLS 6.1). Vid ordnat införande utvecklas projektspecifika uppföljningsprotokoll som kan adressera angelägna uppföljningsfrågor om effekt och säkerhet i klinisk verklighet.

••• stegvist godkännande



Figur 3. Schablonmässig beskrivning av proceduren fram till första godkännandet och till att läkemedlet når patienten. Den övre bilden (A) beskriver nuläget, där de olika stegen huvudsakligen sker i följd och där målgruppen är en bred patientpopulation. Den nedre bilden (B) beskriver önskat läge vid stegvist godkännande där de olika stegen sker mer parallellt, och där första godkännandet är inriktat på patienter med de mest uttalade medicinska behoven.

Den svenska sjukvården och individbaserade register ger förutsättningar för att utveckla en god infrastruktur för uppföljning och Sverige har ur detta perspektiv goda förutsättningar att bidra i den kliniska kunskapsuppbyggnaden vid stegvist godkännande. Fortsatt utveckling av it-stöd som underlättar strukturerad uppföljning och ett nära samarbete mellan myndigheter, sjukvård och andra intressenter är dock av avgörande betydelse.

För varje enskilt projekt behöver man definiera specifika frågeställningar och bedöma möjligheterna att besvara frågorna. Vilka data krävs och när? Finns det relevanta datakällor? Är datakvaliteten adekvat i relation till frågeställningen? Hur kan insamlingen gå till och data göras tillgängliga och utvärderas?

Flexibel prismodell

Konceptet stegvist godkännande bör vara förenat med en flexibel prismodell med möjlighet att anpassa priset under läkemedlets livscykel för att skapa incitament och förbättrad kostnadseffektivitet.

TLV:s pågående utveckling av den värdebaserade prismodellen är väl fören-

lig med stegvist godkännande. Modellen ger möjligheter till en mer dynamisk prissättning som kan stimulera tidig tillgång till läkemedel och tar höjd för upprepade utvärderingar av effektivitet och kostnader kopplade till prisjusteringar under läkemedlets livscykel. Under året har också praktiska framsteg gjorts som går i denna riktning. Bland annat har TLV fördjupat sitt samarbete med landstingen och genomfört trepartssamtal med företagen. Nyligen har också avtal där riskdelning ingår som en komponent använts för första gången.

Den utvecklade värdebaserade prissättningen kan vara en god utgångspunkt vid stegvist godkännande.

FÖRDELAR OCH NACKDELAR

Konceptet stegvis godkännande förväntas ge fördelar, till exempel tidigare tillgång till läkemedelsbehandling, en utveckling som är mer kopplad till medicinskt behov, ett ökat patientinflytande, en bättre samverkan samt mer effektiv kunskapsuppbyggnad och bättre användning av data från klinisk verklighet.

Men det finns också nackdelar. Några av riskerna är:

- ett godkännande kan försvåra möjligheterna att fortsätta göra randomiserade kontrollerade studier efter ett första godkännande,
- datakvaliteten kan bli lägre,
- det finns risk för bristande följsamhet till begränsad indikation med ökad så kallad "off label"-användning (förskrivning utanför godkänd indikation) och
- utvecklingsmodellen kan leda till en ökad belastning på sjukvård och myndigheter.

En bedömning av förväntade fördelar och möjligheter att hantera risker behöver göras för varje enskilt utvecklingsprojekt.

För patienter kan utvecklingen med stegvist godkännande, ordnat införande och strukturerad uppföljning innebära en möjlighet att få tillgång till nya innovativa läkemedel tidigare och förbättra möjligheten till jämlik vård. Men en snabbare introduktion får inte ske på bekostnad av säkerheten. Det är viktigt att framhålla att de bedömningsgrunder,

"Det finns i dag inga regulatoriska hinder för stegvist godkännande och införande av nya läkemedel. Det är redan i dag vanligt att indikationer och användningsområden utvidgas stegvis under ett läkemedels livscykel."

baserade på ett positivt nytta/risk-förhållande, som gäller vid stegvist godkännande är desamma som gäller vid annan typ av läkemedelsutveckling. Det är av utomordentlig vikt att både patienter och vårdgivare ska kunna känna sig trygga och ha förtroende för godkännandeprocessen, och att integritetsaspekterna beaktas. Det är sannolikt att en tidigt planerad strukturerad uppföljning som tar hänsyn till samtliga aktörers behov kan spara tid och resurser och gynna alla parter inklusive samhälle och patienter.

Stegvist godkännande kan också bidra till innovation och till att stödja klinisk forskning och läkemedelsutveckling i Sverige, framför allt genom att efterfråga och driva utvecklingen av strukturerad uppföljning och registerforskning.

Sammanfattningsvis bedöms konceptet med stegvist godkännande ha goda utvecklingsmöjligheter och att utmaningarna är hanterbara.

BEHOV AV SAMVERKAN

Konceptet förutsätter ett samarbete mellan alla olika parter som slutligen påverkar patienternas tillgång till behandling (företag, regulatoriska myndigheter, organisationer för hälsoteknologisk utvärdering, HTA, som tar fram hälsoekonomiska beslutsunderlag och fattar förmånsgrundande beslut, sjukvården, betalningsansvariga, de organisationer som utfärdar kliniska behandlingsrekommendationer samt patientföreträdare) och att alla parter är med och samverkar redan på ett tidigt stadium.

Det ideala läget är att förmånsgrundande beslut och forskrivningsbeslut

kommer i nära anslutning till godkännandebeslut för att ge tidig tillgång till nya läkemedel (se figur 3) samt att det finns relevanta feedback-system för att ge myndigheter, betalningsansvariga, vårdgivare och patienter bättre underlag för en fortlöpande nytta/risk-bedömning av nyintroducerade läkemedel och fortlöpande öka kunskapen om den mest optimala användningen av produkten.

NATIONELL POSITION FÖR UTVECKLING AV KONCEPTET

För att vidareutveckla processen för stegvist godkännande och för att utveckla en gemensam nationell position har följande behov identifierats:

- nära och tidig samverkan mellan myndigheter, sjukvård, patienter och läkemedelsföretag behöver stärkas.
- formerna och ansvarsfördelningen för den gemensamma vetenskapliga rådgivningen behöver utvecklas och tydliggöras.
- den regulatoriska nyttan och erfarenheterna av systematisk och strukturerad uppföljning behöver prövas.
- samordningen med processen för ordnat införande behöver prövas i praktiken.
- ytterligare erfarenheter av att använda dynamiska flexibla prismodeller behöver byggas och vidareutvecklas.

FÖRSLAG TILL ÅTGÄRDER

För att kunna bidra till att utveckla stegvist godkännande föreslår utredningen följande åtgärder:

- Utvärdera aktuella läkemedelskandidater från EMA:s pilotprojekt ur ett svenskt perspektiv tillsammans med TLV och med stöd av övriga berörda aktörer. EMA:s pilotprojekt förväntas under våren 2015 gå vidare med fördjupade utvärderingar och närma sig projektspecifika formella vetenskapliga rådgivningar. Det kan därför vara av värde att ha en beredskap för vissa av dessa projekt nationellt.

- Operativt pröva möjligheterna till strukturerad uppföljning för att generera data av regulatoriskt och hälsoekonomiskt värde.

- Följa och aktivt bidra till utvecklingen av stegvist godkännande internationellt, både inom och utanför det europeiska samarbetet.

Det är möjligt att nationella läkemedelsstrategin i den kommande handlingsplanen tar med en aktivitet som rör stegvist godkännande och införande av nya läkemedel med fokus framför allt på EMA:s fortsatta pilotverksamhet och som förutsätter utvecklad samverkan mellan Läkemiddelverket, TLV och sjukvården.

LÄS MER

Nätverket Newdigs: <http://cbi.mit.edu/research-overview/newdigshomepage>.

Om adaptive pathways: (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp&mid=WC0b01ac05807d58ce).

Eichler HG et al. Adaptive licensing: Taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol. Ther* 2012; 91: 426-37

BROR JONZON

Bror Jonzon är legitimerad läkare, specialist i klinisk farmakologi och docent i farmakologi. Han är ämnesrådesansvarig för farmakoterapi med fokus på nationell utveckling på enheten för vetenskapligt stöd vid Läkemiddelverket.

BROR JONZON, ÄMNESRÅDESANSVARIG FÖR FARMAKOTERAPILÄKEMEDELVERKET

