

Nationell process för värdering av off label-användning behövs

LÄKEMEDELSVERKET BORDE KUNNA BIDRA MED EXPERTIS

Läkemedelsverket har på regeringens uppdrag utrett möjligheten att bedöma nytta och risk för läkemedel som ordineras utanför godkänd indikation [1]. Denna rapport presenteras i detta nummer av Läkartidningen av tre medarbetare vid Läkemedelsverket. Rekommendationen är att inom Läkemedelsverkets uppdrag inte skapa en process för sådana systematiska bedömningar.

Det är viktigt att inte blanda ihop Läkemedelsverkets uppgift att godkänna ett läkemedel för marknadsföring och försäljning med en bedömning baserad på andra evidenskrav. Det är viktigt för hur Läkemedelsverket uppfattas inom det europeiska samarbetet och för att inte skada ett regelverk som finns för att både stimulera framtagande av nya läkemedel och tillgodose att de har en positiv nytta-riskbalans när de används när avsett. Det är också viktigt att se möjligheten till ordination »off label« som det förtroende svenska legitimerade läkare har från samhället att göra individuellt anpassade bedömningar då det saknas läkemedel som godkänts för den aktuella situationen.

Enligt regeringsuppdraget skulle Läkemedelsverket göra en nytta-riskbedömning av ett läkemedel som ordineras utanför godkänd indikation och därvid »utgå från metoder för evidensvärdering som enligt myndigheten lämpar sig för detta



Mikael Hoffmann, överläkare, med dr, chef för stiftelsen NEPI (nätverk för läkemedelsepidemiologi); ordförande, Svenska läkaresällskapets kommitté för läkemedelsfrågor
● mikael.hoffmann@nepi.net



Ylva Böttiger, professor, överläkare, klinisk farmakologi, Universitetssjukhuset i Linköping; Linköpings universitet; medicinsk redaktör, Läkartidningen

ändamål« [2]. I rapporten, som omfattar ett pilotprojekt med utvärdering av rituximab (Mabthera) vid vissa former av MS, ställer Läkemedelsverket en rad ytterligare krav på processen:

- Läkemedelsverket som utförare av bedömningen
- samma arbetssätt som vid regulatoriskt godkännande av ny indikation
- samma eller liknande bedömningsgrunder av evidens.

Läkemedelsverkets slutsats är att det inte är lämpligt att Läkemedelsverket gör sådana bedömningar. Även om det går att sympatisera med svaret – det är viktigt att inte urvattna den regulatoriska processen och att skydda Läkemedelsverkets roll

– så adresserar inte svaret det behov som i första ledet föranlett diskussionen. För en jämlik hälso- och sjukvård behövs en nationell samordning av evidensläge i vissa situationer där läkemedelsföretaget inte initierar en ansökan, men där det ligger i patienternas och vårdens intresse att få en bedömning. Det handlar lika mycket om att i vissa situationer stödja off label-användning vid brist på alternativ som att bromsa den vid alltför svag dokumentation. Det handlar också om att lyfta fram behov av stöd från samhället för framtagande av bättre underlag i vissa situationer.

Varför då? För att, som det också påpekas i både rapporten och artikeln, det endast är läkemedelsföretaget som kan ansöka om en indikation för läkemedlet. Läkemedelsverket kan godkänna indikation, inskränka den eller koppla den till vissa förbehåll. Men Läkemedelsverket kan inte ensidigt ta upp en annan indikation för prövning, och patientföreningar eller vården kan inte heller ansöka om sådan prövning. Det är logiskt och inget att kritisera i sig, men det är en viktig insikt. Det kan finnas situationer där ett i grunden viktigt och riktigt regelverk inte fungerar optimalt för att garantera att innovationer, till exempel i form av ny kunskap kring ett lä-



Foto: Mostphotos

»Hur ska vården agera när ett läkemedelsföretag saknar incitament att inleda en prövning för godkännande av en ny indikation ...?«

kemedel, kan komma patienter till nytta utan onödig fördröjning.

Ett sådant exempel kan vara när ett läkemedel har kort tid med patentskydd kvar. Det lönar sig då inte för företaget att utveckla och dokumentera nya indikationer. I stället medför regelverket i dessa fall incitament att lägga fokus på att utveckla en ny substans med likartad kemisk struktur och verkningsmekanism, där stora investeringar i kliniska prövningar kan ge intäkter under lång tid. Huruvida den nya substansen är bättre, lika bra eller sämre än den gamla kommer vi då inte att kunna få svar på. Samtidigt kan en möjlig nytta för patienter fördröjas flera år.

Det är just diskussionen kring rituximab [3] och det nya läkemedlet ocrelizumab (Ocrevus) vid vissa former av MS, båda från Roche, som off label-debatten har handlat mest om de senaste åren. Nu har ocrelizumab, baserat på ett flertal kliniska prövningar, godkänts för behandling av MS. Hade det under åren dessförinnan funnits en strukturerad process för att bedöma den mer begränsade evidensen för rituximab, så hade detta beroende på utfall kunnat påverka användningen för patienter med MS.

Ett annat av flera exempel som lyfts i

HUVUDBUDSKAP

- Läkemedelsverket rapporterar att man inte, utifrån sitt etablerade arbetssätt, kan genomföra nytta-riskvärdering av läkemedel utanför godkänd indikation.
- Sjukvården har ett behov av en nationell process för värdering av off label-användning av vissa läkemedel.
- Sjukvården behöver också fler och innovativa akademiskt drivna läkemedelsstudier.

Läkemedelsverkets rapport är misoprostol (Cytotec) i låg dos peroralt för förlossningsinduktion, som bedömdes av Läkemedelsverket år 2012. Läkemedelsföretaget Pfizer hade inte ansökt om indikationen. Trots detta användes metoden på ett flertal förlossningskliniker i Sverige. I detta fall genomförde Statens beredning för social och medicinsk utvärdering (SBU) en litteraturgenomgång. Denna gav stöd för en dokumenterad effekt och säkerhet vid användning av misoprostol för förlossningsinduktion. Läkemedelsverkets slutsats var att »granskning av grunddata, som normalt sker inför godkännande har inte gjorts eftersom läkemedelsföretaget aldrig ansökt om denna indikation. Därför är Läkemedelsverkets rekommendation att läkemedel godkända för förlossningsinduktion bör användas«. 2017 godkändes Angusta, 25 mikrogram misoprostol i tablett, för igångsättning av förlossningsarbete.

Den samlade slutsatsen av rapporten är den förväntade. Läkemedelsverket anser att om myndigheten ska medverka i en bedömning av evidens för ordination vid en indikation »off label«, så måste bedömningskriterierna och arbetssättet vara desamma som vid en regulatorisk prövning.

Sådan information saknas normalt i de aktuella situationerna. Därför kan Läkemedelsverket inte rekommendera en sådan process.

Problemet är förstås att det behov som från början föranledde frågeställningen finns kvar. Hur ska vården agera när ett läkemedelsföretag saknar incitament att inleda en prövning för godkännande av en ny indikation, och därmed också saknar incitament för att initiera nödvändiga kliniska prövningar? Frågan behöver adresseras även utanför eventuella ekonomiska konsekvenser för företaget, vård och samhälle och belyser vårdens och samhällets ansvar för att delta i finansiering av viktiga kliniska prövningar, som annars inte kommer att genomföras [4]. I det ansvaret ligger också att utveckla nya metoder för kunskapsuppbyggnad som till exempel pragmatiska randomiserade registerstudier.

En samlad nationell process för värdering av effekt och säkerhet, *i utvalda fall*, av läkemedel utanför godkänd indikation är fortfarande önskvärd. Alternativet är regionala och sämre underbyggda processer, med en uppenbar risk för mer ojämlig vård. Läkemedelsverket kan enligt rapporten inte ansvara för en nationell process,

men borde ändå kunna bidra med expertis. Hur en sådan process skulle kunna se ut är lika oklart nu som före regeringsuppdraget. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Mikael Hoffmann är medlem av Läkemedelsverkets vetenskapliga råd för humanläkemedel.

Citera som: *Läkartidningen. 2020;117:F3TP*

REFERENSER

1. Läkemedelsverket. Uppdrag om nytta/risk-bedömning vid ordination av läkemedel utanför godkänd indikation. Rapport. 17 dec 2019. Dnr 4.3.1-2019-030192. <https://www.lakemedelsvarlden.se/wp-content/uploads/2019/12/e39c3e2d-1872-4dcf-a98c-267e47046122.pdf>
2. Socialdepartementet. Uppdrag om nytta/risk-bedömning vid ordination av läkemedel utanför godkänd indikation. 10 apr 2019. Dnr S2019/01652/FS. <https://www.regeringen.se/4ada70/contentassets/d1b4383c2e884d3ca91742ace1cfb854/uppdrag-om-nytta-risk-bedomning-vid-ordination-av-lakemedel-utanfor-godkand-indikation.pdf>
3. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, et al. Rituximab in multiple sclerosis. A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 2016;87(20):2074-81.
4. Nilsson J, Lindgren S. Vårdens egna behov måste styra kunskapsutvecklingen. Läkaresällskapet, Kungliga vetenskapsakademien och SBU presenterar gemensamt initiativ till idéprogram. *Läkartidningen*. 2017;114:EE3M.