

Regulatoriska perspektiv
på evidenskrav i relation till föreslagen
ny förordning och direktiv om humanläkemedel

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	4
1. Regulatoriska myndighetens roll.....	8
2. Regulatoriska myndighetens informationsuppdrag.....	8
3. Godkänns läkemedel numera på för svaga evidens?.....	9
4. Godkännanden och evidenskrav.....	10
4.1. Enarmade studier.....	10
4.2. Villkorade godkännanden och exceptional circumstances.....	11
4.3. Läkemedel för sällsynta sjukdomar (särsläkemedel).....	13

Förord

EU har en gemensam läkemedelslagstiftning (2001/83/EG) som är införlivad i nationell lagstiftning. I april 2023 presenterade EU-kommissionen ett förslag på ny läkemedelsförordning gällande marknadsföringstillstånd samt tillsyn av läkemedelsprodukter för humant bruk. Det nya förslaget innebär att de gällande förordningarna rörande utveckling av produkter för sällsynta sjukdomar samt av produkter för barn inkorporeras i den nya förordningen. Kommissionens övergripande syfte har varit att trygga folkhälsan genom att säkerställa kvaliteten, säkerheten och effekten hos läkemedel för patienter i EU. Förslaget syftar också till att skapa förutsättningar för ökad tillgänglighet för läkemedel i alla medlemsländer men också för innovation.

Utifrån remissvaren är det tydligt att aktörer i kedjan från ”godkännande till patient” har olika syn på vilken typ, alternativt hur mycket evidens, som bör krävas för regulatoriska beslut.

Syftet med denna rapport är att klarlägga evidenskrav kopplade till förslaget till ny EU-lagstiftning och specifikt adressera följande frågor:

1. Riskerar det nya förordningsförslaget att resultera i att läkemedel – i någon av de godkännandeprocesser som föreslås – godkänns med lägre evidens än i dagens system?
2. Är den evidens som HTA-myndigheterna efterfrågar i sina remissvar relevant/möjlig/nödvändig för nya innovativa läkemedel?

Denna rapport är framtagen av RegSmart Life Science AB i januari 2024.

Kontakta författarna: robert.hagerkvist@regsmart.se
marie.gardmark@regsmart.se

Sammanfattning

De regulatoriska myndigheterna i EU arbetar tillsammans och är på sätt och vis integrerade med EMA, eftersom experter från de nationella myndigheterna (i Sverige Läkemedelsverket) befolkar EMA:s vetenskapliga kommittéer (t ex CHMP och PRAC) och arbetsgrupper. Eftersom de allra flesta godkännandearenden för läkemedel rör mer än ett medlemsland i EU så är tyngdpunkten av arbetet EU-gemensamt, i vilket samarbetet med andra länders myndigheter är avgörande. Detta arbetssätt gör att Läkemedelsverkets kanske största uppgift, att godkänna läkemedel, är relativt anonymt på den nationella arenan, men desto mer synligt i EMA där Läkemedelsverket har en stark röst.

De regulatoriska myndigheterna granskar dokumentationen för det nya läkemedlet och avgör om den absoluta nytta/risk balansen är positiv och ett godkännande kan rekommenderas.

Efter godkännandet måste läkemedlet få ett pris, vilket beslutas nationellt i varje land. Relativa effekt- och säkerhetsdata för det nya läkemedlet är centrala för betalarna och även av stor vikt för användarna av nya läkemedel. Skälet är behovet av att kunna sätta läkemedlets effekt och säkerhet i relation till annan tillgänglig behandling, då detta ger ett underlag för att bedöma värdet (ekonomiskt eller kliniskt) i förhållande till befintliga behandlingsalternativ. Som en följd av detta behov vill i Sverige både TLV och sjukvården få tillgång till jämförande data för ett nytt läkemedel så fort som möjligt. Betalarsidan och sjukvården ser därför gärna att företagen blir skyldiga att leverera relativa data i godkännandansökningar.

De regulatoriska myndigheterna fokuserar dock på absolut nytta/risk balans för det nya läkemedlet och har inte behov av relativa evidens för att kunna fullgöra sitt uppdrag. Den regulatoriska myndigheten ska besvara frågan om läkemedlet kan anses vara säkert och effektivt i den studerade indikationen och inte i relation till annan behandling som används i praktiken. Häri ligger möjligen en motsättning som kan sägas grundas i samhällets motstridiga behov av å ena sidan snabb tillgång till nya läkemedel, vilket tillgodoses genom en absolut nytta/risk bedömning, och å andra sidan behov av jämförande evidens och prispress. Avväganden måste göras för att balansera dessa potentiellt motstridiga intressen. Det nya lagstiftningsförslaget försöker balansera behoven av tillgång till nya läkemedel för patienter i hela EU och företagets behov av ett förutsägbart och ekonomiskt gångbart system. Kärnan i det regulatoriska arbetet - att bedöma absolut nytta/risk balans för läkemedel - ligger fast i det nya förslaget.

Tanken att kräva jämförande data i dokumentationen vid godkännandet av ett nytt läkemedel och bibehålla värderingen av absolut nytta/risk kan verka god, men den är i praktiken mycket problematisk och möjligen oetisk, då det inte är proportionerligt att kräva mer information än vad som krävs för att fatta ett beslut. Det är förmodligen inte ens säkert att betalarna skulle bli särskilt nöjda med ett sådant upplägg. Priset på läkemedel sätts nationellt och man kan fråga sig vilket av EU:s 27 medlemsländer som skulle bestämma vilka behandlingsalternativ som skulle utgöra jämförelsealternativ. Kanske kan kompromisser nås i vissa fall, i andra fall skulle förmodligen många olika jämförande behandlingar (armar i studien) krävas i de pivotala kliniska studierna.

Förutom regionala skillnader i vilka jämförande alternativa behandlingar som bör studeras, är kvaliteten av kliniska evidens som tas fram för dessa jämförelsebehandlingar av stor vikt. Kliniska relativa evidens som jämför avancerad hemsjukvård jämfört med insättande av ett nytt läkemedel bör, för att vara metodologiskt starka, vila på resultat från randomiserade, kontrollerade och dubbelblindade studier. Det är lätt att föreställa sig att kliniska studierna

skulle bli väsentligt större, mer tidskrävande och därmed dyrare. Ska företagen kompenseras för ökade kostnader med högre pris? Här är det viktigt att påpeka att mer kliniska evidens och relativa data inte i sig ger patienten tillgång till det nya läkemedlet. Det måste även finnas en betalningsförmåga.

Att gå ett steg längre, det vill säga att utgå från jämförande evidens och skifta det regulatoriska kravet från en positiv absolut nytta/risk balans till en positiv relativ nytta/risk bedömning vid godkännandet, skulle vara ett paradigmskifte med stora negativa konsekvenser. Det ska först konstateras att globalt tillämpas absolut nytta/risk konsekvent av framträdande regulatoriska myndigheter som till exempel FDA, MHRA, TGA, Health Canada. Konsekvenserna för det regulatoriska systemet i EU är svåröverskådliga, men klart är att systemet skulle bli mer oförutsägbart eftersom nya data för ett läkemedel (eller behandling) skulle påverka den relativa nyttan gentemot andra alternativa läkemedel. Det är svårt att se hur det regulatoriska systemet skulle kunna fånga upp nya studier och sedan allteftersom agera med en uppdaterad relativ nytta/risk balans för de olika läkemedel som berörs. I ett sådant scenario skulle ett regulatoriskt godkännande inte säga något om produktens "egen" effekt och säkerhet.

Det är lätt att se hur dominoeffekter skulle göra systemet mer oförutsägbart och ohanterligt för företagen. Konsekvensen skulle kunna bli att företagen blir osäkra på förutsättningarna och skiftar fokus för sin läkemedelsutveckling bort från EU. Viktigast av allt är att patienterna i slutändan riskerar få väsentligt färre läkemedel att tillgå. Som ett talande exempel kan man fråga sig om ett nytt antibiotikum som är lite mindre effektivt gentemot befintliga alternativ skulle kunna godkännas under dessa betingelser?

En åsikt som ibland framförs är att läkemedelsgodkännanden befinner sig på ett sluttande plan med allt mindre evidens vid tidpunkten för godkännandet. Farhågan är att den nya förordningens innehåll inte bromsar denna utveckling. Frågan man då bör ställa sig är om åsikten att godkännanden befinner sig på ett sluttande plan har en konkret grund?

Den vetenskapliga utvecklingstakten inom biologi och medicin är snabb och utgör grunden för läkemedelsutveckling, kanske bäst illustrerat av de innovativa (och välanvända) mRNA-vaccinen mot Covid 19. Möjligheterna till personcentrerad läkemedelsutveckling är goda i ett samhälle som sätter individen i centrum och där helgenomssekvensering görs på rutin. Denna utveckling ser inte ut att bromsa in. Snabba landvinningar inom ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) området leder till genterapier utvecklade för enstaka patienter med monogenetiska sjukdomar: genterapier som använder virala vektorer som bär och uttrycker den friska genen. Effekten när den friska genen translateras till mRNA och resulterar i ett proteinuttryck har potentialen att vara livslång efter en dos av läkemedlet. Denna utveckling är fortfarande i sin linda och det regulatoriska systemet får kämpa för att hänga med i den vetenskapliga utvecklingen.

Det är i sammanhanget viktigt att förstå de olika aktörernas roller i systemet: det är vetenskapliga framsteg och innovationer som driver läkemedelsutvecklingen. Det regulatoriska systemet är ett filter som måste förhålla sig till de nya landvinningarna och kan i mångt och mycket betraktas som reaktivt. Industri och akademi driver forskning framåt och tvingar på så sätt det regulatoriska systemet att utvecklas. Ett viktigt verktyg för dialogen mellan läkemedelsutvecklarna (företagen) och regulatorerna är de vetenskapliga rådgivningar som äger rum under ett läkemedels utveckling. Dessa möjliggör en dialog och kunskapsdelning som är till gagn för båda parter. Regulatorerna försöker även publicera

riktlinjer gällande specifika frågeställningar inom områden där utvecklingstakten är hög. Syftet är att göra spelplanen tydlig, konsekvent och därmed förutsägbar för företagen.

Villkorade godkännanden började tillämpas 2006 och är en möjlig väg för läkemedel som riktar sig mot sjukdomar som är allvarligt försvagande (*seriously debilitating*) eller livshotande. Dessa är ofta, men inte nödvändigtvis, sällsynta sjukdomar så kallade ”*orphan diseases*”. Villkorade godkännanden är förenade med krav (villkor) på mer data i uppföljande studier som beslutas av EMA i samband med det villkorade godkännandet. Det är ofrånkomligt att datapaketet och därmed evidensen för ett läkemedel som behandlar en sällsynt sjukdom är av mindre kvantitet än för till exempel ett nytt obesitasläkemedel.

Nyligen gav EMA genterapin Roctavian mot blödarsjuka ett villkorat godkännande. Den virala vektorn som användes i Roctavian klipper inte in sig i DNA och man kan inte vara säker på hur länge genen kommer att uttryckas, därför följs effekt och säkerhet i 15 år efter en singeldos. Det villkorade godkännandet baserades på 3-årsdata från 134 patienter som visade att 124/134 (93%) av patienterna inte längre behövde få ersättningsterapi med faktor VIII. Den enda pivotala studien var enarmad. (NT-rådet har beställt hälsoekonomiskt underlag från TLV, som har Roctavian under pågående hälsoekonomisk bedömning när detta skrivs). ATMP området är sannolikt på stark frammarsch (1 ATMP godkänd 2000–2009, 13 ATMPs godkända 2010-2019, 11 ATMPs godkända 2020-2023). Kanske kommer dessa produkter under kommande årtionden fundamentalt att förändra synen på vad ett läkemedel är.

Sedan ännu längre tillbaka finns möjligheten till godkännande baserat på ”*exceptional circumstances*” för läkemedel med mycket få studerbara patienter. Som ett exempel rekommenderades i oktober 2023 Loargys godkännande för en indikation som drabbar 0,06/10 000 innevånare i EU. Noterbart att den pivotala studien var randomiserad, dubbelblindad och placebokontrollerad. *Exceptional circumstances* kan även tillämpas i de fall då det är oetiskt att genomföra studier på sedvanligt sätt (t ex de första proteashämmarna mot HIV i en tid då AIDS skördade många offer). Till skillnad från villkorade godkännanden så bedöms det för godkännanden vid *exceptional circumstances* inte möjligt att få fram tillräckligt med data efter godkännandet. Godkännanden under *exceptional circumstances* omvandlas i regel inte till reguljära godkännanden av detta skäl. I stället bedöms nytta/risk balansen årligen av EMA på basis av de data som kommit in under året som gått. Denna möjlighet till godkännande kan inte användas som ett argument gällande det sluttande planet, med mindre och mindre data i läkemedelsgodkännanden, eftersom detta förfarande har varit i bruk sedan lång tid tillbaka. Det ska även tilläggas att en mycket liten andel av läkemedelsgodkännanden går via denna väg.

Ibland används ingen kontrollgrupp i en pivotal studie för marknadsföringsgodkännande: Alla patienter har fått läkemedlet, studien har varit enarmad. Eftersom enarmade studier saknar de metodologiska fördelar som en randomiserad och dubbelblindad kontrollerad studie ger så är osäkerheterna gällande studieresultaten i regel väsentligt större med denna design. För att kunna tolka resultaten från en enarmad studie behövs externa data som karaktäriserar sjukdomen. I vissa fall kan en jämförelse mot externa data vara tillräckligt vetenskapligt övertygande för att ett godkännande ska kunna rekommenderas, t ex om patienterna i studien förbättrades enligt fördefinierade kriterier på ett sätt som inte går att förklara på ett annat sätt än att läkemedlet gett en effekt (tumören krympte snabbt hos de cancersjuka patienterna i studien eller spädbarnen med den svåra neurologiska sjukdomen kunde lära sig sitta utan stöd eller lära sig att gå). Båda dessa objektiva utfall är, baserade på kunskapen av sjukdomens naturlförlopp, inte möjliga hos obehandlade patienter.

Sammanfattningsvis, principen för regulatorernas bedömning av data är alltid densamma, en helhetsbedömning av alla evidens görs och om den absoluta nytta/risk balansen är positiv för patienten i fråga så rekommenderas godkännande. Denna övergripande princip ligger fast även i det nya förslaget till en uppdaterad läkemedelslagstiftning. Om man bortser från de bristfälligt definierade regulatoriska sandlådorna så finns inget i det nya förslaget som antyder att bedömning av nytta/risk balans ska ändras. Den vetenskapliga utvecklingen de senaste 10 till 20 åren har dock möjliggjort utveckling av precisionsmedicin och skräddarsydda terapier för små patientgrupper med stora medicinska behov. Det regulatoriska systemet är reaktivt och måste förhålla sig till de godkännandearärenden de är ålagda att bedöma. Förutsättningarna för att generera starka kliniska evidens är sjukdomsberoende. Det ligger i sakens natur att sällsynta sjukdomar drabbar få patienter och kliniska evidens för dessa sjukdomar innehåller därför ett större mått av osäkerhet än kliniska evidens för folksjukdomar.

1. Regulatoriska myndighetens roll

De regulatoriska myndigheterna i EU arbetar tillsammans och är på sätt och vis integrerade med EMA, eftersom experter från de nationella myndigheterna (i Sverige Läkemiddelsverket) befolkar EMA:s vetenskapliga kommittéer (t ex CHMP och PRAC) och arbetsgrupper. Eftersom de allra flesta godkännandearbenden för läkemedel rör mer än ett medlemsland i EU så är tyngdpunkten av arbetet EU-gemensamt, i vilket samarbetet med andra länders myndigheter är avgörande. Detta arbetssätt gör att Läkemiddelsverkets kanske största uppgift - att godkänna läkemedel - är relativt anonymt på den nationella arenan, men desto mer synligt i EMA där Läkemiddelsverket har en stark röst. Det övergripande syftet med Läkemiddelsverkets verksamhet är att främja den svenska folk- och djurhälsan. Genom att vara en stark svensk röst i EU tillgodose i slutändan svenska patienters medicinska behov. Det är viktigt att myndigheten är lyhörd för den kliniska verklighetens behov samt också bidrar med sin läkemedelskompetens till gagn för svensk hälso- och sjukvård. Även svensk life science industri i stort gynnas av att ha en stark nationell myndighet att interagera med, till exempel inom ramen för vetenskapliga rådgivningar.

De regulatoriska myndigheternas konkreta uppgift är att reagera på företagens ansökan om godkännanden av nya läkemedel, eller ändringar (t. ex en ny indikation) av befintliga läkemedel. Ordet *reagera* är här viktigt eftersom myndigheterna inte bestämmer vilka nya läkemedel som ska utvecklas. Det är företagen som styr läkemedelsutvecklingen och det är därför företagen som bestämmer vilka läkemedel de vill skicka in en ansökan för och som i slutändan kan nå en patient.

Däremot betyder inte att ett läkemedel sätts på marknaden att det når fram till den behövande patienten, eftersom marknaderna, i vart och ett av medlemsländerna, först måste köpslå om priset. Här tar betalarmyndigheter vid och i Sverige spelar TLV en central roll. Värdet, eller priset på det nya läkemedlet, avgörs av det nya läkemedlets nytta gentemot andra tillgängliga behandlingar för den tilltänkta patienten. Värdet av det nya läkemedlet är sålunda relativt andra behandlingars värde. Det kliniska mervärdet av det nya läkemedlet intresserar förstås sjukvården som vill veta hur det nya läkemedlet förhåller sig till nuvarande behandlingsalternativ.

2. Regulatoriska myndighetens informationsuppdrag

I detta system, med en regulatorisk myndighet som är tätt knuten till ett europeiskt samarbete och nationellt verkande aktörer som ska besluta om pris och hur det nya läkemedlet bäst ska användas, är det inte svårt att förstå att deras olika uppdrag och perspektiv påverkar hur man ser på evidenskraven i det nya europeiska lagstiftningsförslaget. Betalarnas och även användarnas, ofta sjukvårdens, behov av relativa evidens så tidigt som möjligt, gärna redan vid tidpunkten för det regulatoriska godkännandet är stort. De regulatoriska myndigheterna är givetvis medvetna om detta och försöker inom ramen för sitt uppdrag att främja detta behov. Läkemiddelsverket ger till exempel ut läkemedelsmonografier för utvalda läkemedel där man försöker sätta det nya läkemedlet i en svensk klinisk kontext under rubriken ”Läkemedelsverkets värdering”. I denna del av monografin framkommer det tydligt vilka ramar som finns för Läkemiddelsverkets ansvar.

Ett exempel är ett utdrag från Läkemiddelsverkets Läkemedelsmonografi för Arexvy, ett nytt vaccin mot RS-virus:

”Förutom Arexvy finns ytterligare ett godkänt vaccin (Abrysvo). Båda läkemedlen har en positiv nytta-riskbalans. Det bör dock noteras att vaccinerna inte har jämförts med varandra i samma studie, och att det således finns osäkerhet vid jämförelsen av effekten.

Arexvy bedöms utgöra ett betydelsefullt läkemedel för att förebygga nedre luftvägssjukdom orsakad av RS-virus hos personer 60 år och äldre.

Generella rekommendationer om vilka personer som lämpligen bör vaccineras med Arexvy baseras på individuella, epidemiologiska såväl som hälsoekonomiska överväganden, som inte har bedömts i denna monografi.”

I de offentliga utredningsrapporter (EPAR; European Public Assessment Report) som publiceras efter ett centralt godkännande presenteras utöver värderingen av data, även ett kliniskt sammanhang för användning av det nya läkemedlet, vilket kan vara av värde för betalare och sjukvård.

Det kan även i sammanhanget nämnas att Läkemedelsverket även tar fram information till sjukvården som inte är produktspecifik utan i stället rör ett sjukdomstillstånd, en så kallad behandlingsrekommendation. Ämnesvalet för dessa görs bland annat utifrån önskemål från sjukvården. Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer är avsedda som kunskapsstöd och vägledning till hur läkemedel bör användas i den kliniska vardagen och riktar sig främst till hälso- och sjukvården. Behandlingsrekommendationerna tas fram i samarbete med kliniskt verksamma läkare och forskare inom berörda medicinska specialiteter, ofta även i samverkan med andra myndigheter. Rekommendationerna baseras på bästa tillgängliga kunskap, dokumentation som utgjort grunden för läkemedlets godkännande, säkerhetsuppföljningar efter godkännande samt på beprövad klinisk erfarenhet.

Detta arbetssätt med offentliga publikationer har funnits under en lång tid, men uppfattas ibland som otillräckligt i betalarledet. De vill se mer relativa nytta/risk data och får ibland medhåll även av organisationer inom sjukvården. Man kan ifrågasätta detta - vem skulle i slutändan gagnas av att endast läkemedel med en positiv relativ nytta/risk sätts på marknaden?

3. Godkänns läkemedel numera på för svaga evidens?

Kritik har framförts att läkemedelsgodkännanden ges alltmer lättvindigt och kritiken beskriver ett sluttande plan med allt svagare vetenskapliga evidens vid godkännandet av ett nytt läkemedel. Somliga kritiska röster går så långt som att säga att det saknas evidens för verklig effekt och att själva tilltron till läkemedel är hotad.

Det är något oklart vad dessa kritiska röster avser med verklig effekt. I nytta/risk balansen är nytta definierad utifrån patientens perspektiv, regulatorerna värderar huruvida data för läkemedlet visar att patienten mår bättre, fungerar bättre eller överlever i större utsträckning. Hårda kliniska utfallsmått av denna sort värderas högt. Ibland accepteras dock surrogatutfallsmått (t ex krympning av tumörstorlek) som ett mått på ”verklig” effekt. Det är svårt att argumentera vetenskapligt varför detta tankesätt inte skulle accepteras. Det är självklart, men kanske ändå värt att poängtera att all effektskattning i kliniska studier måste extrapoleras till en större och bredare population. Detta är ofrånkomligt, man kan inte studera alla patienter som i klinisk praxis får läkemedlet.

I relation till risken att uppfattat låga evidenskrav leder till att patienter förlorar tilltron på läkemedel, så missar kritiken det fullständiga patientperspektivet. Många svårt sjuka patienter med stort behov av nya behandlingsalternativ skulle tacka ja till att prova. Osäkerheterna

gällande evidens som föreligger när ett nytt läkemedel blir tillgängligt är snarare en kommunikationsutmaning för sjukvården i att hantera patientens förväntningar, vilken sjukvården i de allra flesta fall hanterar utmärkt.

Om avvägningen mellan snabb tillgång och robusta data skulle skifta mot striktare krav på robusta data så skulle patienterna i slutändan få vänta längre på nya behandlingsalternativ. Eftersom läkemedelsutveckling oftast sker med ett globalt perspektiv, finns det en risk att andra regioner skulle premieras av globalt verkande läkemedelsföretag och Europa skulle tappa i innovationskraft med efterföljande negativa ekonomiska konsekvenser.

4. Godkännanden och evidenskrav

För att kunna fatta beslut i regulatoriska ärenden, till exempel godkännande av ett nytt läkemedel, måste myndigheten granska de kliniska evidens som finns och sedan svara på frågan – är nyttan med användningen av läkemedlet större än riskerna? Principen för regulatorernas bedömning av data är alltid densamma, om den absoluta nytta/risk balansen är positiv för patienten i fråga så rekommenderas godkännande. Ett etablerat konservativt synsätt för evidenskrav inom ramen för ett läkemedelsgodkännande är att företaget presenterar resultat från två oberoende stora prospektiva, kontrollerade och randomiserade kliniska studier som är dubbelblindade, samt att båda studierna visar samstämmiga resultat. Vidare ska resultaten vara kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta. Riktlinjer för när en pivotal studie är tillfyllest finns sedan länge. Det är vanligt att kontrollarmen i studien är placebo, men ibland används en aktiv kontrollgrupp, vilket innebär användning av ett annat läkemedel. Det är vanligt att studiepersoner randomiserade till placebogruppen också får en effekt av behandlingen trots att inget aktivt ämne har getts, detta kallas placeborespons. Placeboresponsen kan ha flera bidragande faktorer, bland annat studiedeltagarens förväntning på att få behandling för sitt tillstånd. Vid kliniska studier för sjukdomar där placeboresponsen är stor och där subjektiva bedömningar används som effektmått, som exempelvis behandling av smärta, kan det vara svårt att påvisa en skillnad mot placebo och värdera en effekt av behandlingen. I dessa fall kan användandet av ytterligare en behandlingsarm, med känd effekt, ibland rekommenderas (aktiv kontroll). På detta sätt kan det säkerställas att studiedesignen är tillräckligt känslig för att kunna mäta en skillnad mellan placebo och aktiv behandling samt att det går att värdera vad effekten representerar kliniskt för patienten.

4.1. Enarmade studier

Ibland föreligger ingen kontrollgrupp i en pivotal studie för marknadsföringsgodkännande. Alla patienter har fått läkemedlet, studien har varit enarmad. Dessa studier kan se olika ut och innebär ibland att man under en observationsperiod innan studien startar karakteriserar tillståndet (sjukdomen) som behandlas och att man sedan under studien observerar förändringar från denna baslinje. Patienten är på så sätt sin egen kontroll och de förändringar som observeras prospektivt kan tillskrivas läkemedlet. Med fördel kan objektiva, snarare än subjektiva utfallsmått användas för att minska risken att patienten och behandlarens förväntningar påverkar utfallet i studien.

I konceptet enarmade studier ingår även studier av plattformstyp där flera olika behandlingar ges utan att jämföras med varandra. Denna design kan förstås som en serie av enarmade studier under en gemensam plattform.

För att kunna tolka resultaten från en enarmad studie behövs externa data som karaktäriserar sjukdomen, såsom vilka symtom patienterna med sjukdomen vanligen upplever samt sjukdomens naturalförlopp. Utan denna kunskap kan man inte förstå vad som är läkemedlets bidrag till utfallet av studien. Externa data beskriver hur patienter med sjukdomen normalt mår, fungerar eller överlever och ger därmed en jämförelse till hur patienterna i den enarmade studien mår, fungerar eller överlever. I vissa fall kan en sådan jämförelse vara tillräckligt vetenskapligt övertygande för att ett godkännande, till exempel att patienternas tillstånd förbättrades enligt fördefinierade kriterier på ett sätt som inte går att förklara på ett annat sätt än att läkemedlet gett en effekt (tumören krympte snabbt hos de cancersjuka patienterna i studien eller spädbarnen med den svåra neurologiska sjukdomen kunde lära sig sitta utan stöd eller lära sig att gå). Förbättringar i båda dessa objektiva utfallsmått är, baserat på kunskapen av sjukdomens naturalförlopp, inte möjliga hos obehandlade patienter.

Eftersom enarmade studier saknar de metodologiska fördelar som en randomiserad och dubbelblindad kontrollerad studie ger så är osäkerheterna gällande studieresultaten i regel väsentligt större med denna design och rådgivningsmöten med regulatorerna rekommenderas starkt för att stämma av designen av en enarmad studie. Det finns inga överenskomna förutsättningar som ska vara uppfyllda för att en enarmad studiedesign ska accepteras. Snarare är denna design ett verktyg som ibland kan vara motiverat att använda för att karaktärisera ett nytt läkemedels effekt.

4.2. Villkorade godkännanden och exceptional circumstances

Villkorade godkännanden började tillämpas 2006 och är en möjlig väg för läkemedel som riktar sig mot sjukdomar som är *seriously debilitating* eller livshotande. Villkorade godkännanden är förenade med krav (villkor) på mer data i form av uppföljande studier som beslutas av EMA i samband med det villkorade godkännandet. Om företaget levererar positiva resultat från dessa studier är villkoren uppfyllda och läkemedlet får ett reguljärt godkännande. Typexemplet är ett nytt cancerläkemedel som visar en kliniskt relevant tumörkrympande effekt. Vetenskaplig och medicinsk konsensus är att tumören inte kan krympa av sig själv. Att tumören minskar i storlek tillskrivs därmed det läkemedel som givits. Villkoret för godkännandet är att företaget måste i uppföljande studier visa att denna farmakodynamiska effekt översätts i en kliniskt relevant nytta, vanligen förlängd överlevnad för patienten. Om studierna genererar negativa resultat så kan det villkorade godkännandet dras in, detta sker då och då (som exempel Translarna), vilket visar att systemet i princip fungerar som tänkt. Kritiska röster hörs dock som med viss rätta påpekar att detta inte sker alltid. Tidig tillgång till läkemedel som inte levererar vad man hoppats innebär en risk att patienter inte får bästa behandling och samhället får ändå betala för denna behandling. Här kan möjligen regulatorerna bli bättre på att öka trovärdigheten genom att mer konsekvent neka fortsatt godkännande för läkemedel som inte lever upp till de krav som ställts.

Villkorade godkännanden främjar folkhälsan genom att snabbare tillgängliggöra läkemedel till patienter med stora medicinska behov av behandling. Problemet för betalarsidan är att evidensen som finns vid tidpunkten för det villkorade godkännandet är behäftade med osäkerheter som måste hanteras, till exempel gällande om den tumörkrympande effekten kommer leda till en förlängning av livet för den cancersjuka patienten.

“*Exceptional circumstances*” finns med som en möjlig väg i läkemedelsdirektivet från 2001. Denna väg är öppen för läkemedel där fullständiga data för effekt och säkerhet inte kan tas fram och därför kan i regel inte sådana godkännanden omvandlas till reguljära godkännanden. Skälen för att fullständiga data inte kan tas fram kan vara av tre olika slag: Det första skälet är

att indikationen avser en alltför liten patientgrupp, det andra att nuvarande vetenskapliga kunskapsläget inte möjliggör ytterligare data och det tredje skälet att det är oetiskt att kräva mer data. Exempel som vilar på detta tredje skäl är HIV läkemedel, där längre placebokontrollerade studier inte var etiskt försvarbara i en tid då AIDS skördade många offer. Möjligen hade dessa läkemedel gått som villkorade godkännanden om denna väg då hade funnits på plats. Till exempel fick Fuzeon sitt godkännande omvandlat till ett reguljärt godkännande efter att uppföljande studier bekräftat en positiv nytta/risk balans. Det gick alltså i Fuzeons fall att ta fram ett fullständigt datapaket.

Regelverket säger tydligt att alternativet *exceptional circumstances* inte ska tillämpas om villkorat godkännande är möjligt. De båda alternativen lyder under samma övergripande princip - bedömning av den absoluta nytta/risk balansen - både i den nuvarande läkemedelslagstiftningen och i det nya förslaget till lagstiftning.

I tabell 1 nedan redovisas läkemedelsgodkännanden i den centrala proceduren där EMA genom CHMP har rekommenderat godkännande under åren 2015–2022. Under dessa år godkändes 694 läkemedel. Färre än vart tionde läkemedel (58/694) fick ett villkorat godkännande (*CMA Conditional Marketing Authorisation*) och färre än vart tjugonde (24/694) fick ett godkännande enligt *exceptional circumstances*. Om man tittar på den årsvisa fördelningen så tycks andelen av godkännanden av dessa typer öka något under senare år, men ligger för varje år under 20% av alla läkemedelsgodkännanden, se Tabell 2.

Tabell 1. Läkemedelsgodkännanden från EMA under tidsperioden 2015 – 2022.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Totalt
Typ av godkännande									
Standard	87	72	87	80	57	79	75	75	612
Villkorat	3	8	3	1	8	13	13	9	58
Exceptional circumstances	3	1	2	3	1	5	4	5	24
Alla	93	81	92	84	66	97	92	89	694
Antal sär läkemedel	18	16	19	21	7	22	19	21	143
Antal ATMPs	1	2	2	3	1	3	2	6	20

Källa Tabell 1: Vallano A, Pontes C, Agustí A. The challenges of access to innovative medicines with limited evidence in the European Union. *Front Pharmacol.* 2023 Aug 31;14:1215431. doi: 10.3389/fphar.2023.1215431. PMID: 37719853; PMCID: PMC10500193.

Tabell 2. Årsvis fördelning gällande CMA och exceptional circumstances godkännanden i EU, från data i Tabell 1

Årtal	Andel CMA (%)	Andel exceptional circumstances (%)	Total andel CMA och exceptional circumstances
2015	3/93 (3.2)	3/93 (3.2)	6.4%
2016	8/81 (9.9)	1/81 (1.2)	11.1%
2017	3/92 (3.2)	2/92 (2.2)	5.4%
2018	1/84 (1.2)	3/84 (3.6)	4.8%
2019	8/66 (12)	1/66 (1.5)	13.5%
2020	13/97 (13)	5/97 (5.2)	18.2%
2021	13/92 (14)	4/92 (4.3)	18.3%
2022	9/89 (10)	5/89 (5.6)	15.6%

4.3. Läkemedel för sällsynta sjukdomar (särsläkemedel)

I slutet av 90-talet var läkemedelsforskningen fortsatt inriktad på indikationer för breda patientgrupper, ofta folksjukdomar som diabetes och högt blodtryck. Forskning för att ta fram produkter inriktade på sällsynta sjukdomar var begränsad, varför behandlingsalternativen var få, om ens några, för att tillgodose de stora medicinska behov som förelåg för dessa ofta svåra sjukdomar. De behandlingar som användes var ofta off-label-behandlingar med begränsad dokumentation för att stödja deras effekt och säkerhet. EU-kommissionen tog därför fram ny lagstiftning specifikt för att adressera behoven av nya läkemedel inom området. Ny reglering infördes i början på 2000-talet för att stimulera utveckling av särsläkemedel bland annat med incitament som erbjuder starkare produktskydd efter godkännande, så kallad marknadsexklusivitet. Genom kraftigt reducerade ansökningsavgifter, särskilt för små- och medelstora företag, skapades ytterligare incitament för att utveckla särsläkemedel.

Givet antalet nya särsläkemedel som godkänts sedan lagstiftningen implementerades så kan man hävda att den har varit en framgång. Utvecklingen av nya läkemedel för sällsynta tillstånd har sedan dess tagit rejäl fart för att sedan plana ut. Som framgår i Tabell 1 godkänns årligen ca 20 särsläkemedel sedan 2015. (Snittet för åren 2018–2022 är 18 (Källa: Annual report on the use of the special contribution for orphan medicinal products (EMA/9019/2023)). Trots denna uppåtgående trend under millenniets första årtionden har en majoritet av sällsynta sjukdomarna fortfarande inget behandlingsalternativ, särskilt de mycket sällsynta sjukdomarna, varför EU-kommissionen i sitt lagstiftningsförslag vill stärka incitamenten för just dessa grupper till exempel genom att variera längden på marknadsexklusiviteten beroende på graden av medicinskt behov.

Men beror industrins ökade fokus på särsläkemedel bara på att lagstiftningen kom till i början på 2000-talet? Nej, sannolikt inte. Under de senaste 20 åren har vi upplevt en

håpnadsväckande vetenskaplig utveckling inom biologi och medicin, vilket har möjliggjort utveckling av genterapier för till exempel ärftliga sällsynta sjukdomar.

De regulatoriska kraven för godkännande av produkter för behandling av sällsynta sjukdomar skiljer sig inte från de krav som finns för andra produkter. Positiv absolut nytta/risk måste vara dokumenterad på kliniskt relevanta utfallsmått. Att välja en indikation för en sällsynt sjukdom är per definition inte en väg till snabbare och/eller enklare godkännande.

Myndigheterna kräver också att sjukdomen är väldefinierad och man accepterar inte att än mer vanlig sjukdom delas upp i subgrupper, salami-slicing, för att rymmas inom prevalensskriterierna för en sällsynt sjukdom. Men många av dessa tillstånd är, förutom att de är sällsynta, också allvarliga med hög morbiditet och mortalitet. De är svårstuderade på grund av sin sällsynthet och placebokontrollerade studier kan vara etiskt svåra att genomföra. Det är därför inte ovanligt att sällsynta sjukdomar godkänns på basis av enarmade studier och/eller med villkor (se 4.1 och 4.2). Det är ofrånkomligt att datapaketet för en ovanlig sjukdom är kvantitativt mindre än för en bredare indikation.