

Rutinmässig off label-utvärdering bör inte göras av Läkemedelsverket

LÄKEMEDELSVERKET KUNDE INTE FASTSLÅ HURUVIDA ABSOLUT NYTTA-RISKBALANS FÖR RITUXIMAB VID MS ÄR POSITIV ELLER NEGATIV

Veronica Arthurson, docent, gruppchef
 ● veronica.arthurson@lakemedelsverket.se

Karl-Mikael Kälkner, docent, ämnesområdesutvecklare

Rolf Gedeberg, docent, klinisk utredare; samtliga Läkemedelsverket, Uppsala

Användning av läkemedel utanför godkänd indikation (off label) är vanlig och ofta nödvändig i behandlingen av enskilda patienter. Samtidigt innebär en mer systematisk användning utanför godkänd indikation en problematisk balansgång mellan att värna om systemet för godkännande av läkemedel och nödvändigheten att värna om den fria förskrivningsrätten.

Läkemedelsverket har på uppdrag av regeringen utrett möjligheterna att genomföra nytta-riskbedömningar för vissa läkemedel som ordineras utanför godkänd indikation [1]. I en pilotstudie har Läkemedelsverket bedömt användningen av rituximab vid aktiv MS.

Vad krävs för godkännande för en ny indikation?

Läkemedelslagstiftningen är en skyddsmekanism som ska ge patienterna tillgång till ändamålsenliga läkemedel av god farmaceutisk kvalitet där förväntade nyttoeffekter överväger möjliga risker [2, 3]. Patienten ska få tillgång till läkemedelsbehandling som bygger på så bra vetenskapligt underlag som möjligt [4].

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har tagit fram riktlinjer för läkemedelsutveckling som behandlar kraven på evidens [5]. De ger vägledning om vilken typ och omfattning av vetenskapliga data som krävs för ett godkännande och indikerar hur stor eller liten osäkerhet som är acceptabel inom ett specifikt sjukdomsområde eller för en särskild patientgrupp.

En ny indikation kan godkännas endast efter att företaget som ansvarar för produkten ansökt om det. Godkännandet innebär att företaget får marknadsföra läkemedlet för den specifika indikationen. Läkemedelsverket utövar sedan tillsyn över produktion, marknadsföring, distribution och säkerhetsuppföljning av läkemedlet.

Den fria förskrivningsrätten – ordination »off label«

Via den fria förskrivningsrätten kan en förskrivare ordinera ett läkemedel utanför de godkända indikationerna, förutsatt att det bedöms vara inom ramen för vetenskap och beprövad erfarenhet. Läkemedelsverket utövar inte tillsyn över hur sjukvården använder läkemedel, alltså om användningen kan anses förenlig med detta krav. Det gör Inspektionen för vård och omsorg (Ivo). Läkemedelsverket har däremot tidigare särskilt uttryckt vikten av att värna om den fria förskrivningsrätten [6].

Grunderna för värdering av nytta-riskbalans

Begreppet nytta-riskbalans är inte entydigt utan beroende av det specifika sammanhanget för bedöm-

ningen [7]. När Läkemedelsverket/EMA bedömer nytta-riskbalansen inför ett godkännande tas till exempel aldrig ekonomiska aspekter med i bedömningen. Bedömningen görs utan krav på att värderat läkemedel ska uppvisa bättre nytta-riskförhållande än andra tillgängliga behandlingsalternativ, liktydigt med en absolut nytta-riskbalans. För andra aktörer kan ekonomiska aspekter vara en väsentlig del av bedömningen när kunskapsunderlag tas fram och avvägningar kan göras mot tillgängliga behandlingsalternativ (relativ nytta-riskbalans). Det är därför naturligt att bedömningar av olika intressenter såsom Läkemedelsverket, parter med ekonomiskt ansvar (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket och sjukvårdshuvudmän) och den enskilde läkaren i mötet med en specifik patient kan komma till olika slutsatser. Det är förväntat och förenligt med den fria förskrivningsrätten.

Läkemedelsverkets bedömningar vid ett godkännande är alltid förenade med villkor, bland annat definierade i produktinformationen. Andra villkor kan vara krav på säkerhetsstudier eller utbildningsmaterial. En nytta-riskbedömning av en icke godkänd indikation som inte föranletts av en ansökan om godkännande kan inte leda till ett formellt godkännande, ändringar i produktinformationen eller krav på företaget att genomföra säkerhetsstudier eller införa riskminimeringsåtgärder.

Omfattande användning »off label« – rituximab vid MS

Rituximab (Mabthera) är en anti-CD20-antikropp som i slutet av 1990-talet godkändes för behandling av olika cancerformer och 2006 för behandling av reuma-

HUVUDBUDSKAP

- Det går i dagsläget inte att, utifrån Läkemedelsverkets perspektiv, fastslå om nytta-riskbalansen för rituximab vid MS är positiv eller negativ. Framför allt beror detta på avsaknad av tillräcklig evidens från randomiserade studier.
- Andra aktörer förväntas kunna nå andra slutsatser beroende på vilka aspekter som vägs in i bedömningen.
- Läkemedelsverkets rekommendation är att i dagsläget inte, inom Läkemedelsverkets uppdrag, skapa en process för systematiska nytta-riskbedömningar av läkemedel använda utanför godkänd indikation. Dock behöver utformning av kunskapsstyrning kring off label-användning fortsätta diskuteras mellan nationella myndigheter för att optimera kunskapsutbytet.

toid artrit (RA) [8]. Användning av rituximab för behandling av MS är i Sverige omfattande [9]. Samtidigt godkändes 2018 en annan anti-CD20-antikropp, ocrelizumab (Ocrevus), på MS-indikationer [10]. Samma företag marknadsför både Mabthera och Ocrevus. Kostnaderna för behandlingen är lägre med Mabthera än med Ocrevus [11].

I en ansökan om godkännande är det läkemedelsföretaget som sammanställt det vetenskapliga underlaget. I det här fallet har Läkemedelsverket sammanställt ett omfattande underlag. Värderingen har gjorts med samma arbetssätt och kvalitetskontroll som vid en ansökan om godkännande [1].

Läkemedelsverket konstaterar till att börja med att användningen av rituximab vid MS inte är förenad med någon ny säkerhetsrisk. Att följa säkerhet även vid behandling utanför godkänd indikation ingår i Läkemedelsverkets ansvar enligt läkemedelslagstiftningen [12].

Den biologiska mekanismen och farmakodynamiska data ger stöd för effekt. Det finns begränsade data från randomiserade studier (fas 2) men inga fas 3-studier som kvantifierar effekten av rituximab i kliniskt relevanta utfallsmått [13-16]. De epidemiologiska studierna har begränsad möjlighet att tillförlitligt kvantifiera effektstorleken. Tillgängliga studier når inte den evidensnivå (fas 3) som rekommenderas i EMA:s riktlinje [17].

Sammanfattningsvis går det i nuläget inte att, från Läkemedelsverkets myndighetsperspektiv, fastslå om nytta-riskbalansen är positiv eller negativ. Framför allt beror detta på avsaknaden av tillräcklig evidens från randomiserade studier.

Följder av olika slutsatser om nytta-riskbalansen

En ansökan om ny indikation från ett företag kan bygga enbart på litteraturdata. Läkemedelsverket har därför i pilotprojektet gjort en bedömning som vilar på samma värderingsgrund som en normal tillståndsprocess. Om Läkemedelsverket skulle komma fram till att nytta-riskbalansen är positiv bör myndigheten vid en ansökan från ett företag på liknande vetenskapligt underlag komma till samma slutsats.

I en normal tillståndsansökan skulle den initiala värderingen regelmässigt mynna ut i en begäran om

kompletterande information från det sökande företaget. Vid värdering av en off label-indikation saknas en motpart för den typen av kompletteringar, och Läkemedelsverket har inga möjligheter att förena slutsatsen med villkor. Detta påverkar hur Läkemedelsverket kan uttala sig om nytta-riskbalansen.

Ytterligare en komplicerande faktor är att vissa typer av läkemedel endast får godkännas i ett EU-gemensamt ansökningsförfarande [4]. Lagstiftaren har ansett att det här är typer av läkemedel/sjukdomar där skilda nationella bedömningar är olämpligt. Det går exempelvis inte att nationellt godkänna rituximab för indikationen MS. Ett nationellt ställningstagande skulle därför kunna motverka avsikten med läkemedelslagstiftningen.

Risker för sänkta krav och försämrad tillgång

Om Läkemedelsverket i pilotprojektet konstaterat att nytta-riskbalansen är positiv skulle det sända budskapet att det inte krävs någon större klinisk prövning och kunna uppfattas som en rekommendation till förskrivare om användningen. Incitamenten för läkemedelsföretag att genomföra kliniska prövningar skulle alltså kunna försvagas om Läkemedelsverket de facto accepterat en kravsänkning avseende nivån på vetenskaplig evidens. Från ett patientperspektiv innebär det på kort sikt potentiellt ökad tillgänglighet till ytterligare ett behandlingsalternativ. I en förlängning kan det däremot innebära att läkemedel används på svagare vetenskaplig grund.

Ett uttalande från Läkemedelsverket i negativ riktning är att förvänta när det finns säkerhetsproblem förenade med användning, inom eller utanför godkänd indikation. Om ett sådant uttalande i stället är grundat i ett otillräckligt stöd för effekt skulle det ha negativ inverkan på den fria förskrivningsrätten och därmed enskilda patienters möjligheter att få ändamålsenlig behandling. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

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

REFERENSER

- Uppdrag om nytta/risk-bedömning vid ordination av läkemedel utanför godkänd indikation. Rapport från Läkemedelsverket. 17 dec 2019. Dnr 4.3.1-2019-030192.
- Prop (1991/92:107) om nya läkemedel m.m. Stockholm: Regeringskansliet; 1992. pp. 36-8, 78-9.
- SFS 2015:315. Läkemedelslag.
- Hägerkvist R, Rönne-
maa E, Dunder K, et al. Läkemedelsverket aktivt i EU:s godkännande av nya läkemedel. En genomgång av proceduren - från ansökan till apoteks-
hyllan. *Läkartidningen*. 2019;116:F16L.
- European Medicines Agency (EMA). Scientific guidelines [citerat 12 dec 2019]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines>
- Läkemedelsverket. Läkemedelsverkets syn på användning av läkemedel utanför det regulatoriska godkännandet [pm]. 7 nov 2016. Dnr 1.1.1-2016-084386.
- Sarac SB, Rasmussen CH, Rasmussen MA, et al. A comprehensive approach to benefit-risk assessment in drug development. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;111(1):65-72.
- European Medicines Agency (EMA). MabThera: EPAR - Scientific discussion. 29 sep 2006. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/mabthera-epar-scientific-discussion_en.pdf
- Ineichen BV, Moridi T, Granberg T, et al. Rituximab treatment for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020;26(2):137-52.
- European Medicines Agency (EMA). Ocrevus: EPAR - Public assessment report. 1 nov 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ocrevus-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Underlag för beslut i landstagen. Ocrevus (okrelizumab). 3 sep 2018. Dnr 335/2016. https://www.tlv.se/download/18.15b37133165bb-795253817be/1536757705126/bes180903_underlag_ocrevus.pdf
- Europaparlamentets och rådets direktiv (2010/84/EU) om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. 15 dec 2010.
- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009;66(4):460-71.
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al; HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358(7):676-88.
- Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol*. 2008;63(3):395-400.
- He D, Guo R, Zhang F, et al. Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD009130.
- European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. Rev 2. 26 mar 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf

SUMMARY

Medicinal products in unauthorised indications

The Medical Products Agency (MPA) has conducted the assessment presented in this manuscript within the remit of a Government assignment to the MPA. No new safety concern, and consequently no need for regulatory action, has been identified in relation to off-label use of rituximab in patients with active MS. While there is plausible pharmacodynamic, early phase clinical trial, and non-interventional data on effectiveness to support the biological effects of rituximab in MS, the magnitude of efficacy in relation to a well-defined population and posology has not been reliably confirmed from a regulatory perspective. From the MPA regulatory perspective, the benefit-risk balance for rituximab in patients with MS is at this stage considered undetermined. The overall recommendation of the MPA is to not create a specific procedure intended for systematically implemented benefit-risk evaluations of medicinal products in unauthorised indications.