

Uppdrag om nytta/risk-bedömning vid ordination av läkemedel utanför godkänd indikation

Rapport från Läkemedelsverket

Dnr: 4.3.1-2019-030192

Datum: 2019-12-17

Citera gärna Läkemedelsverkets rapporter, men kom ihåg att uppge källa: Rapportens namn, år och Läkemedelsverket.

Läkemedelsverket, december, 2019
Diarienummer: 4.3.1-2019-030192
Postadress: Box 26, 751 03 Uppsala
Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala
Telefon: 018-17 46 00
www.lakemedelsverket.se

Sammanfattning

I april 2019 gav regeringen Läkemedelsverket i uppdrag att utreda möjligheterna att genomföra nytta/risk-bedömningar för vissa läkemedel som ordineras utanför godkänd indikation, så kallad off label-användning. I uppdraget ingår bland annat en pilotstudie, i form av en nytta/risk-bedömning av ett läkemedel som används off label i stor omfattning och där behovet av värdering är särskilt stort. Läkemedelsverket ska med vägledning av bland annat pilotprojektet komma fram till en rekommendation kring om det är önskvärt att fortsätta arbetet med nytta/risk-bedömningar av viss off label-användning. Om en sådan fortsättning rekommenderas, ska Läkemedelsverket även komma med förslag på process och metod för genomförande.

Syftet med regeringsuppdraget är att bidra till ökad kunskap kring läkemedel som ordineras utanför godkänd indikation och att därigenom även bidra till valet av medicinskt säkra och effektiva behandlingsalternativ. Regeringsuppdraget har föregåtts av ett antal diskussioner med Hälso- och sjukvården kring Läkemedelsverkets roll i off label-förskrivning samt ett antal skrivelser från olika intressenter till Socialdepartementet och Läkemedelsverket. I dessa skrivelser lyftes det specifika behovet av nytta/risk-bedömning av rituximab vid behandling av MS.

I juni 2019 fattade Läkemedelsverket beslut om att rituximab vid MS var den användning som skulle studeras inom ramen för pilotprojektet. Det främsta argumentet för detta är den breda förskrivningen utanför godkänd indikation för en allvarlig sjukdom.

Nytta/risk-bedömning för viss off label-förskrivning ska inte leda fram till ett regulatoriskt godkännande utan syftar enbart till att förse förskrivare med ett bättre underlag att basera bedömning av vetenskap och beprövad erfarenhet på, inom ramen för den fria förskrivningsrätten. Läkemedelsverket har vid några tidigare tillfällen utrett effekt och säkerhet för läkemedel som används utanför godkänd indikation. Läkemedelsverket har i dessa fall uppmärksammat på en omfattande användning av läkemedel för en icke godkänd indikation där myndighetens bedömning av nyttan och risken med användningen har efterfrågats.

Olika intressenter har olika uppdrag och perspektiv och därmed olika behov. Det uppfattas, utifrån genomförda diskussioner, att det finns ett visst behov uttryckt av TLV, SoS, LOK och NT-rådet av nytta/risk-bedömningar för viss användning utanför godkänd indikation, men att det är oklart hur stort behovet av en absolut nytta/risk-bedömning som Läkemedelsverket gjort inom ramen för pilotprojektet, faktiskt är. Både vården och andra myndigheter lyfter tankar kring att behovet snarare skulle vara en relativ nytta/risk-bedömning där olika behandlingsalternativ jämförs. Detta behov är inte sällan initierat av ekonomisk hänsyn, vilket ligger utanför Läkemedelsverkets instruktion.

För pilotprojektet som genomförts inom ramen för regeringsuppdraget valde Läkemedelsverket att utföra det enligt den systematik, metodik och med de kompetenser som används i myndighetens reguljära arbete med nytta/risk-bedömningar, eftersom det är den metod som är den mest utvecklade vad gäller möjligheterna att komma till en välunderbyggd slutsats. Det är även inom denna metodik som Läkemedelsverket har sin främsta kompetens, vilket var en ytterligare anledning till att tillämpa just denna och inte någon av övriga etablerade metoder. Inga nya säkerhetsaspekter och således inget behov av regulatoriska åtgärder har identifierats för användning av rituximab i patienter med aktiv MS. En rimlig farmakodynamik/biologisk rational finns samt kliniska studier i tidig fas och observationella data som stödjer effekt av rituximab vid MS. Det som inte visats är effektstorlek och därmed

kan inte storleken av nyttan vägas mot riskerna för att nå fram till en konklusion om nytta/risk-balans. Säkerhetsprofilen är väletablerad. Konklusionen från pilotprojektet är att det inte går att fastslå huruvida nytta/risk-balansen är positiv eller negativ.

Läkemedelsverkets övergripande rekommendation är att i dagsläget inte skapa en separat process särskilt avsedd för nytta/risk-bedömningar av vissa läkemedel använda utanför godkänd indikation. Separata processer med andra krav på underlag och evidensnivå än de som krävs vid godkännande av läkemedel riskerar skada förtroendet för det regulatoriska godkännandesystemet. Om Läkemedelsverket ändå skulle få i uppdrag att utföra systematiska nytta/risk-bedömningar vid viss off label-användning är ett ställningstagande från beslutsfattare önskvärt, huruvida och på vilket sätt det är acceptabelt att avvika från de krav på evidensnivå som Läkemedelsverket normalt har att förhålla sig till vid godkännande av läkemedel.

Läkemedelsverket kommer att fortsätta verka för en säker och effektiv läkemedelsanvändning, bl a genom att fortsätta utreda potentiella säkerhetsrisker i linje med vårt uppdrag. Vad gäller säkerhetsfrågor diskriminerar inte Läkemedelsverket mellan användning *inom* och *utom* godkänd indikation och möjligheten att ta upp behov av särskild nytta/riskvärdering kommer även fortsatt att finnas.

Innehållsförteckning

Sammanfattning	3
1. Uppdraget	7
1.1. Tolkning av uppdraget	8
1.2. Avgränsning	8
2. Samråd	8
3. Genomförandet av uppdraget	8
4. Introduktion/bakgrund	9
4.1. Motiv till förskrivning utanför godkänd indikation	10
5. Läkemedelsverkets policy	10
6. Tidigare utredningar av effekt och säkerhet genomförda av LV vid förskrivning utanför godkänd indikation - specifika fall	10
6.1. Avastin och Lucentis.....	11
6.2. Cytotec (misopristol)	11
6.3. Metylfenidat vuxna	11
6.4. Melatonin till barn.....	12
6.5. Sammanfattning	12
7. Legala aspekter	12
8. Det regulatoriska ramverket	13
8.1. Repurposing	15
9. Omvärldsperspektiv	15
9.1. Konklusion omvärldsperspektiv.....	17
10. Bedömning av läkemedels nytta respektive risker	17
10.1. Vid behandling inom hälso-sjukvård	17
10.2. Vid godkännande av läkemedel	18
10.3. Vid framtagande av riktlinjer, behandlingsrekommendationer och vid beslut i förmånssystemet.....	19
10.4. Metoder för att bedöma nytta/risk-balans vid off label-användning	20
11. Behovsanalys - ur olika intressenters perspektiv	21
11.1. Patienter och patientföreningar	21
11.2. Hälso- och sjukvård	22
11.2.1. Terapiområden.....	22
11.3. Myndigheter	25
11.4. Företagen	25
11.5. Slutsatser behovsanalys.....	26
12. Etiska aspekter	26

12.1.	Bakgrund.....	26
12.2.	Relevanta etiska värden och principer	27
13.	Pilotprojektet - utvärdering av nytta och risk för rituximab.	27
13.1.	Inledning	27
13.2.	Metodik.....	28
13.3.	Resultat	29
13.3.1.	Bedömningsunderlag.....	29
13.3.2.	Effekt	29
13.3.3.	Säkerhet.....	31
13.3.4.	Farmaci	31
13.3.5.	Preklinik	31
13.3.6.	Kinetik.....	31
13.4.	Konklusioner av resultat inom pilotprojekt.....	32
13.5.	Metodologiska svårigheter	32
13.6.	Erfarenheter från pilotprojektet med avseende på nytta/risk-bedömning.....	32
13.6.1.	Preklinisk värdering.....	33
13.6.2.	Miljöriskbedömning	34
13.6.3.	Farmakokinetik.....	34
14.	Konsekvensanalys avseende förslag om Läkemedelsverkets värdering av nytta-risk för viss användning utanför godkänd indikation	34
14.1.	I vilka sammanhang efterfrågas Läkemedelsverkets nytta/risk-bedömningar för användning utanför godkänd indikation?	35
14.2.	Hur skulle Läkemedelsverket göra det?.....	35
14.3.	Vilken betydelse skulle ett ställningstagande från Läkemedelverket få?.....	36
14.4.	När skulle en värdering av nytta/risk-balans vara lämplig att genomföra?.....	37
14.5.	Vilka konsekvenser kan Läkemedelsverkets nytta/risk-bedömning av läkemedelsanvändning utanför godkänd indikation få för det regulatoriska regelverket och Läkemedelsverkets roll som myndighet?.....	38
15.	Läkemedelsverkets rekommendation för fortsatt arbete med nytta/risk-bedömningar utanför godkänd indikation	39
16.	Definitioner och förkortningar.....	40
17.	Referenser	40
18.	Bilagor	41
18.1.	Bilaga 1 - rapport ”Rituximab in multiple sclerosis” - pilotprojekt	41

1. Uppdraget

Detta uppdrag ankom Läkemedelsverket den 8:e april 2019 och är ett regeringsuppdrag (Dnr 4.3.1-2019-030192) som syftar till att utreda huruvida det är önskvärt att Läkemedelsverket genomför nytta/risk-bedömningar för vissa läkemedel som förskrivs utanför godkänd indikation. Om Läkemedelsverket rekommenderar ett fortsatt sådant arbete ska ett förslag på ändamålsenlig modell för att möjliggöra sådana utvärderingar tas fram. Läkemedelsverket ska redovisa uppdraget för Socialdepartementet senast 31 december 2019.

”Regeringen uppdrar åt Läkemedelsverket att inom ett pilotprojekt bedöma nyttan och risken av ett läkemedel som ordineras utanför godkänd indikation. Pilotprojektet ska avse ett läkemedel där Läkemedelsverket bedömer att utvärderingsbehovet är särskilt stort och utgå från metoder för evidensvärdering som enligt myndigheten lämpar sig för detta ändamål. I uppdraget ingår också att redovisa resultatet av den nytta/risk-bedömning som en del av pilotprojektet samt dra en tydlig och välunderbyggd slutsats om nytta/risk-balansen är positiv eller negativ.

Läkemedelsverket ska vidare kartlägga eventuella för- och nackdelar med nytta/risk-bedömning av off label-ordinationer för olika typer av läkemedel och inom olika terapiområden. Myndigheten ska utifrån den bild som framkommer och utifrån erfarenheterna av pilotstudien lämna en samlad rekommendation om huruvida det är önskvärt att fortsätta arbetet med nytta/riskbedömningar för utvalda läkemedel som ordineras utanför godkänd indikation. Utgångspunkten ska både vara hälso- och sjukvårdens behov av underlag som gör det möjligt att snabbt få information om evidensläget för dessa ordinationer samt förutsättningarna för att kunna dra tydliga slutsatser om nytta/risk-balansen är positiv eller negativ vid tillämpning av modellen.

Om Läkemedelsverket bedömer att arbetet med nytta/risk-bedömningar för läkemedel som ordineras utanför godkänd indikation bör fortsätta ska myndigheten presentera ett förslag på en ändamålsenlig modell som är tillräckligt generisk för att möjliggöra utvärderingar av olika typer av läkemedel. I denna del av uppdraget ingår att:

- ställa upp kriterier för vilka underlag som myndigheten behöver kunna få tillgång till för att göra den här typen av nytta/risk-bedömningar,
- föreslå en lämplig process för nominering av läkemedel som ordineras utanför godkänd indikation utifrån behov av nytta/risk-bedömningar som företrädare för hälso- och sjukvården har identifierat,
- föreslå ett arbetssätt som möjliggör att tidigare nytta/risk-bedömningar kan uppdateras om det visar sig att ny information har tillkommit, alternativt att läkemedel som efter tidigare nominering inte har utvärderats i ett senare skede ska kunna nomineras på nytt för en nytta/risk-bedömning,
- bedöma hur många nytta/risk-bedömningar som myndigheten i genomsnitt kan göra på ett år när det gäller läkemedel som ordineras utanför godkänd indikation,
- analysera och redovisa eventuella behov av författningsändringar för att underlätta myndighetens arbete med dessa nytta/risk-bedömningar.

Läkemedelsverket ska vid behov samverka med ett flertal berörda aktörer, så som Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) och Socialstyrelsen.”

1.1. Tolkning av uppdraget

Uppdraget anger att pilotprojektet ska avse ett läkemedel där Läkemiddelsverket bedömer att utvärderingsbehovet är särskilt stort. Läkemiddelsverket har valt rituximab eftersom samtliga hemställningar som refereras till i regeringsuppdraget, samt ett flertal skrivelser till Läkemiddelsverket, utgår från ett önskemål om värdering av nyttor och risker för just detta läkemedel, vilket Läkemiddelsverket tolkar som att det är denna användning som man vill ha belyst. Bevekelsegrunden, utifrån Läkemiddelsverkets perspektiv, är en bred förskrivning av ett sjukdomsmodifierande läkemedel för behandling av en allvarlig sjukdom.

1.2. Avgränsning

I pilotprojektet har en nytta/risk-bedömning genomförts för ett läkemedel som ordineras utanför godkänd indikation i betydande omfattning. Det finns tecken på att externa intressenters behov i vissa fall är relativa nytta/risk-bedömningar med jämförelser och prioriteringar mellan behandlingsalternativ. Läkemiddelsverket har genomfört en absolut nytta/risk-bedömning eftersom detta är den metodik myndigheten normalt sett tillämpar inom ramen för det regulatoriska arbetet. Läkemiddelsverket anser även att denna metodik och systematik bäst lämpar sig för målet med pilotprojektet – att komma fram till en tydlig och välunderbyggd slutsats om nytta/risk-balansen.

2. Samråd

Läkemiddelsverket har samrått med Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), Socialstyrelsen (SoS), Inspektionen för vård och omsorg (IVO), Läkemiddelsindustriföreningen (LIF), samt representanter för Hälso- och sjukvård såsom Nätverk för Sveriges Läkemiddelskommittéer (LOK), Rådet för nya terapier (NT-rådet) och Nationell samverkansgrupp (NSG) för Läkemedel och medicinteknik. Samråd har även skett med patientföreningen Neuro. Samverkan har skett genom telefonmöten och enskilda möten. Ett initialt möte med SBU för diskussion kring genomförande av pilotprojektet hölls i maj 2019. I övrigt har Läkemiddelsverket föredragit och deltagit i diskussioner vid LOKs möte ”LOK-dagarna” i oktober och Läkemiddelsverkets vetenskapliga råd för humanläkemedel.

Samtliga referenspersoner har beretts möjligheten att granska och kommentera rapporten. Även Läkemiddelsverkets vetenskapliga råd har fortlöpande informerats och haft möjlighet att kommentera rapporten.

För pilotprojektets räkning har även Svenska MS-Sällskapet (SMSS) och innehavare av godkännandet för försäljning av läkemedlet Mabthera (rituximab), Roche AB, getts möjlighet att granska och kommentera utredningen och resultatet av nytta/risk-bedömningen.

3. Genomförandet av uppdraget

Regeringsuppdraget består av två delar – dels ett pilotprojekt och dels den övergripande utredningen av för- och nackdelar med att Läkemiddelsverket genomför denna typ av bedömning. Uppdraget ska i slutändan leda fram till en rekommendation om fortsatt arbete med nytta/risk-bedömningar av läkemedelsbehandling utanför godkänd indikation.

Pilotprojektet har genomförts i en egen projekt-/arbetsgrupp där alla relevanta utredarkategorier funnits representerade.

De övergripande frågeställningarna har hanterats parallellt av projektgruppen för den andra delen av regeringsuppdraget.

4. Introduktion/bakgrund

Ett myndighetsgodkännande är ett krav för att få marknadsföra och sälja läkemedel och gäller per indikation, d v s ett särskilt symptom, sjukdomstillstånd eller liknande som behandlingen är godkänd för, och som anges i detalj i produktresumén (SmPC, Summary of Product Characteristics). Om ett läkemedel ska kunna marknadsföras inom andra områden/patientpopulationer än de tidigare godkända behöver företaget ansöka om godkännande för utökad indikation. Läkemedel kan dock förskrivas utanför godkänd indikation om förskrivaren bedömer det lämpligt.

Definitionen av off label-användning är enligt Socialstyrelsens termbank (1): ”*Avsiktlig användning av läkemedel för medicinska ändamål som innebär ett avsteg från användning enligt den godkända produktinformationen*”. Avsteg från godkänd produktinformation kan, i sin tur, exempelvis innebära annan administreringsväg, annan dosering eller annan indikation än de godkända. I denna rapport kommer, om inte annat specifikt nämns, begreppet ’off label’ dock enbart att avse avsteg från godkänd indikation.

Förskrivning off label sker utifrån den fria förskrivningsrätten och är inte specifikt reglerad i läkemedelslagstiftningen. Med andra ord sker förskrivning utanför godkänd indikation på förskrivarens ansvar och alltid utifrån dennes bedömning av vetenskap och beprövad erfarenhet av behandlingen. Det har tidigare konkluderats av både Läkemedelsverket och IVO att förskrivning utanför godkänd indikation kan vara förenlig med förskrivningsrätten bl a i svar på frågor som ställdes till myndigheterna 2015. Att ett läkemedel inte har en viss indikation godkänd behöver heller inte innebära att kunskapen är otillräcklig för denna användning utan det kan finnas både gedigen klinisk erfarenhet och vetenskapligt stöd (gemensam skrivelse 2016 från SoS, Läkemedelsverket, IVO, TLV). Huruvida godkännande för en viss indikation ska sökas är alltid upp till företaget som har marknadsföringstillståndet för produkten att avgöra, helt utan inblandning från exv Läkemedelsverket. I ett ståndpunkts- pm från 2016 (3) uttrycker Läkemedelsverket att godkänt läkemedel med godkänd indikation bör vara förstahandsval men även att den fria förskrivningsrätten bör värnas och är viktig för att möjliggöra för den enskilde förskrivaren att ge adekvat behandling till enskilda patienter även om behandlingen inte helt uppfyller produktresuméns uppsatta kriterier.

Genom regeringsuppdraget har nu Läkemedelsverket fått i uppdrag att bedöma möjligheterna för att genomföra nytta/risk-bedömningar för att förtydliga kunskapsläget vid viss off label-användning och bidra till medicinskt säkra och effektiva läkemedel.

I det pilotprojekt som ingått som del i regeringsuppdraget har rituximab för behandling av MS studerats. Mabthera (rituximab) godkändes för behandling av olika cancerformer under slutet av 1990-talet och för behandling av reumatoid artrit (RA) 2006. Rituximab har använts i stor utsträckning utanför godkänd indikation för behandling av MS i Sverige, sedan åtminstone åtta år tillbaka. Ett nytt läkemedel, Ocrevus (ocrelizumab), av samma typ som Mabthera (anti-CD20-antikropp) godkändes 2018 med indikationer skovvist förlöpande MS (RRMS) och primärprogressiv MS (PPMS). Det finns alltså en väletablerad off label-användning för rituximab vid MS och rituximab är därtill billigare att använda än ocrelizumab. Vården har i stor utsträckning fortsatt att använda rituximab för behandling av MS och läkemedlet har i perioder även ingått i rekommendationer för MS framtagna av lokala läkemedelskommittéer (bl a Stockholms läns landstings Kloka lista).

4.1. Motiv till förskrivning utanför godkänd indikation

Att läkemedel används off label har många förklaringar. En viktig orsak är att det i vissa fall inte finns andra behandlingsalternativ och off label-användning tillgängliggör behandling för att uppfylla ett medicinskt behov. Ett viktigt skäl kan vara att läkemedelsföretagen i vissa fall inte har intresse av att söka marknadsföringstillstånd för en viss produkt. Över tid har också indikationstexterna blivit allt mer detaljerade och i många fall begränsade till en liten väl definierad patientgrupp som varit inkluderad i kliniska studier. I klinisk praxis ligger off label-användning i närliggande patientgrupper därför nära tillhands. Regelsystemet inom EU som medger att original och generika inte alltid har samma indikation innebär också att användning många gånger, ur ett strikt regulatoriskt synsätt, är off label. Ytterligare motiv till off label-användning är det ekonomiska d v s läkemedels prissättning och ersättningsssystem (subvention). Drivkrafterna bakom off label-förskrivning är ibland komplexa och utgörs av en kombination av flera faktorer och kan förändras över tid. En grundförutsättning är dock alltid att behandling sker enligt vetenskap och beprövad erfarenhet samt sker på den individuella förskrivarens ansvar.

5. Läkemedelsverkets policy

Läkemedelsverket publicerade i november 2016 ett ståndpunkts-PM (3) i vilket myndighetens syn på off label-användning av läkemedel redogörs för. Huvudbudskapen är följande:

- Läkemedelsverkets uppfattning är att läkemedel ska förskrivas i enlighet med godkänd indikation.
- Förskrivning av läkemedel utanför godkänd indikation är förenlig med den fria förskrivningsrätten i Sverige förutsatt att det sker i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet. Behandlingen sker på den förskrivande läkarens ansvar.
- När användning sker utanför godkänd indikation, granskas inte läkemedlets bakomliggande dokumentation och den strukturerade uppföljning som Läkemedelsverket gör vid ett formellt godkännande saknas.
- Omfattande användning utanför det regulatoriska godkännandet bör ske inom ramen för klinisk forskning för att bidra till vetenskapligt underlag och beprövad erfarenhet. I dessa fall vill Läkemedelsverket betona vikten av adekvat säkerhetsuppföljning, t.ex. via register, och att misstänkta biverkningar anmäls.
- En övergripande nytta/risk-värdering kan Läkemedelsverket göra först i samband med en ansökan om ett regulatoriskt godkännande.

6. Tidigare utredningar av effekt och säkerhet genomförda av LV vid förskrivning utanför godkänd indikation - specifika fall

Läkemedelsverket har vid några tillfällen utrett kunskapsläget vad gäller effekt och säkerhet för vissa läkemedel som används utanför godkänd indikation. Läkemedelsverket har vid dessa tillfällen uppmärksammat på en omfattande användning av ett läkemedel på icke godkänd indikation där Läkemedelsverkets bedömning av nyttan men framförallt riskerna med användningen har efterfrågats.

6.1. Avastin och Lucentis

Avastin (bevacizumab) är godkänt för behandling av flera cancersjukdomar. 2012 publicerade Läkemedelsverket en position och en rapport om kunskapsläget gällande användning av Avastin, godkänt för flera cancersjukdomar, vid behandling av åldersrelaterad makuladegeneration samt nedsatt syn p.g.a. diabetiska makulaödem eller retinala venocklusioner. Det amerikanska företaget Genentech har utvecklat och tillverkar både Lucentis (ranibizumab, godkänt för bl a indikationerna ovan) och Avastin medan Novartis (Lucentis) och Roche (Avastin) har marknadsföringstillstånden i Europa. Läkemedelsverkets genomgång av dokumentationen initierades efter att Läkemedelsverket kontaktats av förskrivare, patienter och Novartis (MAH för Lucentis), i samband med att flera landsting, av huvudsakligen ekonomiska skäl, valt att använda Avastin off label istället för läkemedlet Lucentis, godkänt för indikationen.

Utredningen utmynnade i att kunskapsläget vad gäller effekt och säkerhet för Avastin vid användning för de aktuella indikationerna inte bedömdes tillfredsställande, delvis på grund av att läkemedlet inte tillhandahölls i ändamålsenlig formulering. Läkemedelsverket förordade Lucentis.

I produktresumén för Avastin, avsnitt 4.4 Varningar och Försiktighet, anges att detta läkemedel inte är formulerat för intravitreal användning och att enskilda fall och kluster av allvarliga ögonbiverkningar har rapporterats från icke godkänd intravitreal användning. Även potentiella systemiska bieffekter efter intravitreal användning kommenteras i produktresumén (4).

6.2. Cytotec (misoprostol)

Cytotec (misoprostol) är godkänt i Sverige för behandling av magsår. Läkemedelsverket uppmärksammades 2012 på att Cytotec användes vid flera av landets förlossningskliniker för att inducera förlossningar. Pfizer, som har tillståndet för marknadsföring av Cytotec har inte ansökt om indikationen förlossningsinduktion.

Läkemedelsverket tog kontakt med SBU för en litteraturgenomgång. Vidare analyserades beredningsmetodens, att lösa upp tabletter av Cytotec i vatten, dosnoggrannhet vid Läkemedelsverkets laboratorium.

SBU:s litteraturgenomgång gav stöd för att effekt och säkerhet vid användning av misoprostol för förlossningsinduktion är dokumenterad i litteraturen. Analyserna vid Läkemedelsverkets laboratorium talade för acceptabel dosnoggrannhet. Sammantaget gav utredningen inte stöd för hotad patientsäkerhet. Förlossningsklinikerna uttryckte att man anser att användningen av misoprostol vid förlossningsinduktion uppfyller krav på vetenskap och beprövad erfarenhet. Läkemedelsverkets slutliga rekommendation blev dock att läkemedel godkända för förlossningsinduktion bör användas. Beträffande det vetenskapliga stödet framhölls 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”* (5).

6.3. Metylfenidat vuxna

Concerta godkändes 2002 och var det första metylfenidatpreparatet för behandling av adhd hos barn. Concerta godkändes för vuxna 2011, då som fortsatt behandling d v s endast då behandling startats som barn. Effekten i vuxna kunde då visas vara fortsatt god.

Läkemedelsverket publicerade 2008 en behandlingsrekommendation för adhd. Socialstyrelsens kunskapsöversikt kompletterades vid tillfället av Läkemedelsverket med nytillkommen effektdokumentation. Resultatet presenterades i ett bakgrundsdokument som publicerades tillsammans med behandlingsrekommendationen där det konstateras att det finns evidens för korttidsbehandling av vuxna med metylfenidat och atomoxetin. I behandlingsrekommendationen konstateras att Concerta och Strattera (atomoxetin) är godkända i USA för behandling av vuxna och de doser som där rekommenderas redovisas. Ritalin (metylfenidat) godkändes för nyinsättning i vuxna först 2014 (6).

6.4. Melatonin till barn

Före 2018 fanns inga godkända läkemedel innehållande melatonin för barn och ungdomar och användningen skedde genom off label-föreskrivning av läkemedel godkända för vuxna (depåberedning) eller genom föreskrivning av direktverkande melatonin som extempore eller depåberedning.

2015 publicerade Läkemedelsverket ett kunskapsdokument om sömnstörningar hos barn. Man konstaterade att det saknades vetenskaplig evidens för att rekommendera melatonin till barn men att det fanns studier som kunde ge visst stöd för användningen. Det konstaterades vidare att Läkemedelsverket inte gjort någon nytta/risk-bedömning av användningen men att experterna bedömde den kortsiktiga effekt- och säkerhetsbalansen som positiv (7).

6.5. Sammanfattning

Sammanfattningsvis kan konstateras att Läkemedelsverkets tidigare utredningar/sammanställningar av kunskapsläget vad gäller effekt och säkerhet vid användning utanför godkänd indikation aldrig utmynnat i ett ställningstagande och/eller en rekommendation om användning som avviker från de ståndpunkter som specificeras i Läkemedelsverkets ståndpunkts-PM från 2016; d v s att godkänt läkemedel för godkänd indikation bör vara förstahandsval.

7. Legala aspekter

Läkemedelsverkets uppdrag och roll framgår av förordning (2007:1205) med instruktion för myndigheten samt gällande regleringsbrev.

I förordningen anges att Läkemedelsverket ska utöva kontroll och tillsyn över läkemedel, tillhandahålla producentobunden läkemedelsinformation till allmänheten, ta fram föreskrifter och allmänna råd i fråga om läkemedel samt information inom sitt ansvarsområde till andra myndigheter och enskilda. Bedömning av kostnadseffektivitet ingår inte i kontroll och tillsyn av läkemedel.

Både i svensk lagstiftning och EU-lagstiftning görs en åtskillnad mellan rätten att marknadsföra och sälja ett läkemedel och rätten att föreskriva läkemedel. Ett godkännande för försäljning innebär rätt att marknadsföra och sälja ett läkemedel i enlighet med villkoren i tillståndet. Läkarnas föreskrivningsrätt ger möjlighet att föreskriva receptbelagda läkemedel inom ramen för vetenskap och beprövad erfarenhet, se t ex 6 kap 1 § patientsäkerhetslagen (2010:659). För ett läkemedel med godkännande för försäljning har en bedömning av läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt gjorts och produktinformationen ger riktlinjer för användningen av läkemedlet. Genom den fria föreskrivningsrätten är villkoren i

marknadsföringstillståndet inte bindande för förskrivaren. Därmed finns det inga legala hinder för läkare att, med beaktande av kravet på överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet, förskriva läkemedel utanför godkänd indikation.

Möjligheten för Läkemedelsverket att göra en nytta/risk-bedömning av en produkt som används off label kan anses omfattas av förordning (2015:155) om statlig styrning med kunskap avseende hälso- och sjukvård och socialtjänst där Läkemedelsverket i samverkan med andra myndigheter ska ta fram kunskapsunderlag som syftar till att bidra till att hälso- och sjukvård bedrivs i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet.

8. Det regulatoriska ramverket

Läkemedelslagen (2015:315) anger att ett läkemedel får säljas först efter att det godkänts (5 kap 1 §) och kravet är att läkemedlet ska vara av god kvalitet och ändamålsenligt, d v s verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte ha skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten (4 kap 1 §). De grundläggande kraven för godkännande av nya humanläkemedel utgår från Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. En ansökan om godkännande av ett nytt läkemedel innehåller vetenskaplig dokumentation inom tre huvudområden: farmaceutisk kvalitet, preklinisk farmakologi och toxikologi samt klinik. Ytterligare information om dokumentationskrav anges i bilaga 1 i direktivet och tolkningar av direktivet finns i EU-kommissionens ”Notice to applicants” samt i andra vägledningar som t ex ICH¹ riktlinjer för respektive område.

Den som ansöker om godkännande för ett nytt läkemedel ska tillhandahålla information som visar att nytta/risk-förhållandet är positivt för den patientgrupp som definieras av indikationen. Om dokumentationen kan styrka att det finns en positiv nytta/risk-balans, d v s att nyttan med läkemedlet överstiger riskerna samt att kvaliteten uppfyller definierade krav, kan sökanden få ett godkännande för försäljning. Det finns inget generellt krav på att ett nytt läkemedel ska vara bättre än redan godkända alternativ. Därför kan ett nytt läkemedel med mindre uttalad effekt på gruppnivå godkännas, förutsatt att nytta/risk-balansen för läkemedlet i fråga är positiv.

Ett företag får inte marknadsföra läkemedel utanför godkänd indikation. En ny indikation kan läggas till i ett befintligt godkännande genom en ändringsansökan (typ II-ändring), alternativt ansökan om utvidgning ("extension") av ett befintligt godkännande om det är läkemedlets dosering eller styrka som ska ändras. Det finns möjlighet att ansöka om ett godkännande för försäljning enbart baserat på litteraturdata. För en s k bibliografisk ansökan (art 10a i direktiv 2001/83/EG) ska sökande visa att den aktiva substansen har minst 10 års väletablerad medicinsk användning inom EU för sökt indikation. Litteraturdata från en jämförbar substans krävs för all preklinisk och klinisk dokumentation. Ett annat alternativ är en hybridansökan (art 10.3) där företagets egna kliniska data och i vissa fall prekliniska data på sökt indikation ska ingå men i övrigt hänvisar till en referensprodukt d v s en produkt som har komplett dokumentation. Skillnaden mellan referensprodukt och sökt produkt avgör vilken dokumentation som behövs.

¹ The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

I det europeiska systemet kan företag ansöka om godkännande av ett läkemedel via olika procedurer: central, ömsesidig, decentraliserad och nationell (läkemedel av viss typ eller inom vissa terapiområden måste dock gå via central procedur). Även om de olika procedurerna skiljer sig åt i vissa tekniska avseenden är det samma riktlinjer som gäller för dokumentationen, och ansökningarna bedöms av samma utredarkollektiv. Vid ett läkemedelsgodkännande sammanställs av läkemedelsmyndigheten granskad produktinformation som bl a omfattar en produktresumé (SmPC, Summary of Product Characteristics) som riktar sig till förskrivare och annan vårdpersonal, samt en bipacksedel som riktar sig till patienten. Produktresumén är det officiella dokument som beskriver ett läkemedels egenskaper och villkoren för företagets marknadsföring och är vid godkännandet den första granskade kunskaps-sammanfattningen av relevans för vården. Produktresumén och bipacksedeln återfinns på Läkemedelsverkets webbplats (www.lakemedelsverket.se, se sök läkemedelsfakta) och på den Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats (www.ema.europa.eu) tillsammans med en publik utredningsrapport (s.k. Public Assessment Report, PAR). För produkter godkända via central procedur är produktresumén gemensam för alla länder som omfattas av godkännandeprocessen och inga avvikelser i t ex indikation finns på nationell nivå.

Ett godkännande är inte någon rekommendation om att läkemedlet bör användas eller någon bedömning av kostnadseffektivitet. I slutändan är det ett flertal andra faktorer som avgör hur ett enskilt läkemedel används, t ex beslut i förmånssystemet, behandlingsrekommendationer, det individuella ställningstagandet om behandlingsstrategi av enskild vårdgivare och patient etc. I Sverige finns också en nationell och regional samordning gällande rekommendationer för ett prioriterat urval av nya läkemedel varav några blir föremål för ett ordnat införande i vården. Systemet är under vidareutveckling.

Kunskap om ett läkemedel genereras kontinuerligt under hela dess livscykel. Efter godkännandet finns inte all information om exempelvis ovanliga biverkningar eller biverkningar som uppträder efter lång tids behandling och i större populationer. Patienter i vården som kommer ifråga för behandling är inte alltid så selekterade som de studiepatienter som ingick i registreringsstudierna m a p ålder eller samsjuklighet. Innehavaren av ett godkännande för försäljning ska följa upp läkemedlets effekt och säkerhet via biverkningsrapportering men även effekt- och säkerhetsresultat från prövningar efter godkännandet rapporteras till relevant myndighet med regelbundna intervall. Vid behov görs nödvändiga uppdateringar i produktinformationen genom ändringsansökningar. I uppföljningsrapporten ingår även att samla in information om eventuell off label-användning av läkemedlet (se 11 § Läkemedelsverkets föreskrifter [LVFS 2012:14] om säkerhetsövervakning av humanläkemedel samt i EMAs förslag om insamling och rapportering av off label användning, https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/reflection-paper-collecting-reporting-information-label-use-pharmacovigilance_en.pdf). För en off label-användning kan dock inte krav ställas på den som innehar försäljningsgodkännandet vad gäller genomförande av t ex uppföljningsstudier (säkerhet och/eller effekt) eller utveckling av riskhanteringsplan (s k Risk Management Plan, RMP).

Parallellt med företagets uppföljning görs en signalspaning av de biverkningsrapporter som rapporteras in till myndigheterna i EU. Utredning av signaler görs nationellt och inom EUs regulatoriska nätverk. Såväl biverkningssignaler genererade vid s k off label-användning som vid användning inom godkänd produktinformation ska utredas. Det är dock välkänt att rapportering av biverkningar inte alltid görs och att det finns en underrapportering.

Skälen till att läkemedelsföretag inte söker marknadsföringstillstånd för en viss produkt/indikation kan vara flera. Det kan vara relaterad till kostnaden för att ta fram den

omfattande dokumentation som krävs för ett godkännande i förhållande till de incitament som erhålls för den nya indikationen. En utvidgning av ett befintligt godkännande kan maximalt ge ett års dataskydd, vilket ska jämföras med en ny komplett ansökan som ger åtta års dataskydd. Andra förklaringar kan vara att andra produkter för indikationen finns i företagets utvecklingsprogram. Ytterligare skäl som ibland anges är att det kan råda oklarheter kring datakvalitet när de är generade av en annan part (vid exv en ansökan som baseras på vetenskapliga publikationer s.k. bibliografisk ansökan) och/eller avseende patentstatus.

8.1. Repurposing

Begreppet *repurposing* ("återanvändning") av läkemedel syftar till att identifiera nya användningsområden för befintliga läkemedel för indikationer utanför den ursprungliga godkända produktinformationen.

Frågor, utmaningar, hinder och möjligheter vid återanvändning av etablerade läkemedel för exempelvis nya indikationer har diskuterats i EU-kommissionens expertgrupp "Safe and Timely Access to Medicines for Patients" (STAMP). En stor del av klinisk forskning som bedrivs med offentliga medel syftar till att generera nya forskningsrön som på sikt ska leda till nya läkemedel alternativt godkännande av nya indikationer. Detta sker dock sällan. STAMP har observerat att det huvudsakliga hindret är bristen på kunskap hos de akademiska forskningsgrupperna om de regulatoriska processerna och kraven för att erhålla ett försäljningsgodkännande.

En arbetsgrupp till STAMP har bildats bestående av representanter från EMA, företrädare från medlemsländer och andra intressenter från läkemedelsindustrin, patientorganisationer, forskningsfonder och andra icke-vinstgivande organisationer. Arbetsgruppen ska observera och stödja utvecklingen av en bättre process (ramverk) som ska underlätta generering av data i enlighet med regulatoriska krav och därmed säkerställa framtagande av kliniska data med hög kvalitet. Målsättningen med ramverket för repurposing är att forskningsdata ska kunna leda till ett godkännande och därigenom omvandla off label-användning till on label-användning. Ramverket för repurposing föreslås endast beröra äldre läkemedel utanför patent- och dataskydd.

Kortfattat innebär repurposing som process att en part som är en icke-vinstdrivande aktör (s.k. "Champion"), kan söka regulatorisk vetenskaplig rådgivning hos EMA eller hos en nationell läkemedelsmyndighet. Vid rådgivningen ges en återkoppling på data som presenterats och information om vad som förväntas i en ansökan om godkännande och andra regulatoriska krav. Vid rådgivningen kan även HTA-myndighet delta. Champions ska sedan följa resultatet från rådgivningen och vara garant för datainsamlingen i relation till ett företag, som är villigt att ta data vidare för en formell ansökan.

Ett pilotprojekt inom repurposing ska under observationsperioden identifiera aspekter som är otillräckligt genomlysta avseende konsekvenser för myndigheter, patienter, företag, champions, nationell kompetens och lagstiftning i medlemsländerna. Det finns utmaningar med repurposing-projektet som behöver hanteras, bl a i form av finansiering och incitament. En annan utmaning är hur man ska få företag att bli intresserade av att göra en ansökan.

9. Omvärldsperspektiv

EU-kommissionen publicerade år 2017 en rapport i vilken off label-användning av läkemedel i olika medlemsländer studerats och analyserats (8). Förskrivning utanför godkänd indikation

förekommer i samtliga studerade medlemsstater, dock i olika stor utsträckning och reglerat i varierande grad. EU-domstolen har konstaterat att EU-rätten inte förbjuder ordination av läkemedel utanför godkänd indikation och att det är varje nationell myndighets/domstols ansvar att avgöra i vilken utsträckning off label-användning ska betraktas som laglig (målen C-179/16 och C-29/17).

I EU-kommissionens studierapport noteras att 10 av 21 deltagande länder reglerar off label-användning genom specifika policyverktyg. I de 11 länder där off label-användning inte nämns i nationell lag är det vanligaste synsättet att off label-förskrivning bör hanteras/bedömas direkt av förskrivaren. Principerna för ett urval av de 10 länder som reglerar off label-förskrivning via nationella policyverktyg sammanfattas nedan utifrån information från intressenter i respektive land (8):

Frankrike

I Frankrike sker, sedan 2011, förskrivning av godkända läkemedel utanför godkänd indikation delvis inom ramen för 'Temporary Recommendation for Use' (RTU). Den franska läkemedelsmyndigheten ANSM (French National Agency for Medicines and Health Products Safety) initierar, efter nominering, framställning av en RTU. Detta sker när det finns ett behov av behandling vid aktuell indikation (d v s då inga lämpliga godkända alternativ finns tillgängliga) samt nytta/risk-balansen kan förmodas vara positiv utifrån tillgänglig vetenskaplig effekt- och säkerhetsdata.

När ANSM bestämmer sig för att ta fram ett RTU sker detta i två steg, genom 1) insamling av information/underlag och 2) vetenskaplig bedömning av insamlat material. Insamling av information sker bl a genom en begäran till företag med marknadsföringstillstånd att inkomma med all relevant data inom tre månaders tid. Om användningen gäller en sällsynt sjukdom eller cancer efterfrågar ANSM samtidigt synpunkter från relevanta expertcentra som behöver inkomma inom samma tremånadersperiod. ANSM bedömer sedan nytta/risk-balansen baserat på inkomna/tillgängliga data och om positiv, utfärdas ett utkast till RTU. Bifogat till RTU finns protokoll för patientmonitorering i hälso-sjukvård samt i vissa fall ett utkast till överenskommelse med inblandade företag. Om nytta/risk-balansen bedöms negativ informeras i stället den instans som önskat utvärderingen varefter resultatet publiceras på myndighetens hemsida.

När franska myndigheten har utfärdat en RTU medför det ett krav på MAH för berörd produkt att övervaka de patienter som behandlas i enlighet med den specifika rekommendationen. Det tänkta syftet med en RTU är att bidra till säkrare off label-användning genom oberoende granskning av användningsområdets nytta/risk-balans samt att garantera uppföljning av behandlade patienter och, därigenom, erhålla data som kan utgöra komplement till kliniska studiedata vid en ev. ansökan om utökad indikation. En RTU är tillfällig och gäller i maximalt tre år. Om förutsättningarna ändras innan utgången datum kan ANSM modifiera eller dra tillbaka RTUn. I annat fall gör ANSM en ny bedömning av data när sex månader återstår av en RTU för att se om behovet har förändrats.

Enligt intervjuer med franska intressenter som genomfördes inom ramen för tidigare nämnd studie (8) uppgavs två problem med det franska systemet:

- Motstånd från vissa företag mot att genomföra uppföljning av patienter behandlade inom RTU.
- Motstånd från förskrivare mot att behandla patienter inom RTU på grund av att rapporteringskrav upplevs resurskrävande.

Ungern

En föreskrift gällande off label-förskrivning introducerades i Ungern år 2008 (8). Enligt ungersk lag får ett läkemedel förskrivas och användas utanför godkänd indikation bara om:

- Behandling med godkänd produkt för aktuell indikation inte är möjlig enligt SmPC och det finns övriga data som indikerar att behandling med läkemedel utanför godkänd indikation skulle kunna vara framgångsrik.
- Läkemedlet är godkänt för försäljning i Ungern eller annat land. Specialistläkare har ansökt om individuellt godkännande för läkemedlet vid aktuell indikation för en specifik patient, hos läkemedelsmyndighet och fått detta beviljat.

Dessutom får läkemedel förskrivas utanför godkänd indikation om:

- Tillgången till läkemedel godkänt för aktuell indikation är bristfällig och medför en risk för patienten.
- Nytt/risk-balansen för läkemedlet utanför godkänd indikation är bättre än den för produkten godkänd för indikationen och det finns skäl att tro att den förre kan medföra en framgångsrik behandling för patienten.
- Indikationen i fråga inte är kontraindicerad i läkemedlets SmPC.

Tanken bakom det ungerska regelverket är att det ska skapa möjlighet att snabbt tillämpa nya forskningsresultat. Det finns en specifik, relativt nytillsatt, kommitté som bedömer inkomna ansökningar om off label-förskrivning, vilka vid positivt utfall sedan är giltiga för samtliga patienter med samma diagnos. De ungerska intressenterna, intervjuade i EU-kommissionens rapport, uppgav att systemet betraktas som väldigt användbart, speciellt inom pediatrik, onkologi och vid sällsynta sjukdomar. Däremot medför det en stor administrativ börda för förskrivare och myndighet.

9.1. Konklusion omvärldsperspektiv

I Sverige har förskrivare, inom ramen för den fria förskrivningsrätten, möjlighet att förskriva läkemedel utanför godkänd indikation så länge det anses medicinskt motiverat. I andra EU-länder återfinns varierande grad av juridisk styrning vad gäller förskrivning utanför godkänd indikation. I Frankrike finns exempelvis en utarbetad modell kring off label-förskrivning benämnd 'temporary recommendations for use' (RTU), i vilken off label-användning delvis sanktioneras på myndighetsnivå. Ett annat liknande exempel är Ungerns modell där förskrivarna i vissa fall behöver be om lov för att få förskriva off label. I Nederländerna är off label-användning enbart tillåten då specifika protokoll/rekommendationer för just den användningen tagits fram av relevant specialistförening. Konklusionen blir att medlemsstaterna hanterar off label-förskrivning och dess ansvarsfrågor på olika sätt och att myndighetsreglerade system, såsom Frankrikes och Ungerns, tenderar att upplevas som administrativt krävande av både företag och förskrivare.

10. Bedömning av läkemedels nytta respektive risker

10.1. Vid behandling inom hälso-sjukvård

I patientsäkerhetslagen anges att vården ska stå i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. I propositionen till lagen anges att författningstexten innebär ett "både och" – inte ett "antingen eller". Det saknas dock tydliga definitioner av dessa begrepp - både

vad gäller vad som kan anses vara tillräcklig vetenskap och vad som kan anses vara tillräcklig beprövad erfarenhet.

I en rapport publicerad år 2016 från Statens medicinsk-etiska råd (SMER), "Etiska bedömningar i gränslandet mellan medicin och forskning" (9), tas detta dilemma upp och där menar man att det inte går att dra en absolut gräns för vad som är tillräcklig vetenskap eller tillräcklig beprövad erfarenhet i laglig mening. Man beskriver att i ena ändan av "kravspektrumet" finns läkemedel och för att ett läkemedel ska godkännas krävs ett omfattande vetenskapligt underlag men att lagstiftaren har tagit hänsyn till att det kan finnas omständigheter där patienten måste få tillgång till icke-godkända läkemedel. Såsom det beskrivs i Smer:s rapport finns därför ett antal "undantagsområden" såsom off label-användning, compassionate use, licensförskrivning och användning enligt sjukhusundantaget.

10.2. Vid godkännande av läkemedel

Läkemedel med marknadsföringstillstånd för viss indikation har genomgått omfattande och tidskrävande tester för att säkerställa att nyttan överväger riskerna. Avgörande för ett godkännande är i regel de kontrollerade och randomiserade kliniska studier (RCT:er) i den tänkta patientpopulationen (fas III-studier) som syftar till att ge robusta mått på effektstorlek och visa en acceptabel säkerhetsprofil.

Studierna ska vara genomförda enligt de kvalitetsystemkrav som finns för forskning och utveckling av läkemedel. Det mest använda GCP (Good Clinical Practice)-systemet är det som definieras av International Conference on Harmonisation (ICH), där de amerikanska, europeiska och japanska läkemedelsmyndigheterna ingår. GLP (Good Laboratory Practice) reglerar genomförandet av prekliniska studier, GMP (Good Manufacturing Practice) säkerställer kvalitén hos produkten vid tillverkning etc - allt för att säkerställa kvalitén och tillförlitligheten i data.

Utöver detta finns EMAs vägledningar (se <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines>) som beskriver vilken typ och omfattning av data som rekommenderas för att nyttan och risken ska kunna bedömas inför ett godkännande. Den dokumentation och nivå av vetenskaplig evidens som krävs beror på olika faktorer. Ett viktigt hjälpmedel i de regulatoriska nytta/risk-bedömningarna av en ny indikation för ett läkemedel är därför dessa riktlinjer, utformade för enskilda sjukdomsområden, t ex sjukdomen MS. Riktlinjerna ger en bild av hur stor eller liten osäkerhet som bedöms acceptabel.

Den värdering som Läkemedelsverket genomför inom ramen för det regulatoriska arbetet är en *absolut* nytta/risk-bedömning. Den skiljer sig från en relativ bedömning, där man väger olika behandlingsalternativ mot varandra. I enskilda kliniska studier kan ändå jämförelsen med andra behandlingsalternativ användas för att få ett mått på effektstorleken då jämförelse med placebo inte är möjlig.

Godkännande av läkemedel är alltid förenade med villkor, d v s nytta/risk-förhållandet bedöms gynnsamt förutsatt:

- *en produktinformation* (SmPC, se avsnitt 8) som anger ramarna för användningen genom att specificera indikation, målpopulation, dos, kontraindikationer och varningar/försiktighetsåtgärder,
- *en riskhanteringsplan* (RMP, se avsnitt 8) som ger struktur för det fortsatta arbetet med att karaktärisera risker, t ex genomföra ytterligare säkerhetsstudier, samt om det finns behov av specifika riskminimeringsåtgärder såsom utbildningsprogram,
- *ibland även särskilda krav* på att genomföra studier som bekräftar effekten samt

- krav på att kontinuerligt fånga upp och agera på nya säkerhetssignaler genom rutin-farmakovigilans².

10.3. Vid framtagande av riktlinjer, behandlingsrekommendationer och vid beslut i förmånssystemet

Även inom evidensbaserad medicin³ ställs höga krav på det vetenskapliga underlaget. Vid framtagandet av vetenskapligt underlag till nationella riktlinjer och behandlingsriktlinjer, använder sig Socialstyrelsen, SBU och andra myndigheter av evidensgraderingssystemet GRADE för att bedöma tillförlitlighet, evidensstyrka, för olika insatser och behandlingar (farmakologiska och icke-farmakologiska). Underlagen består då av studier publicerade i vetenskaplig litteratur. Om studierna är randomiserade och kontrollerade är utgångspunkten i GRADE att studierna har hög evidensstyrka. När det gäller andra typer av studier såsom observationsstudier är utgångspunkten att underlagen är mera osäkra och endast har begränsat vetenskapligt stöd. Välgjorda observationsstudier kan dock graderas upp under vissa förutsättningar.

Rekommendationerna i Socialstyrelsens nationella riktlinjer baseras på en samlad bedömning av tre faktorer – tillståndets svårighetsgrad, det vetenskapliga underlaget för effekt (effektstorlek) av åtgärden samt kostnadseffektivitet enligt den etiska plattformen för prioriteringar inom Hälso- och sjukvård (Prioriteringar inom hälso- och sjukvården, prop 1996/97:60). Där det saknas vetenskapligt underlag kan rekommendationerna baseras på beprövad erfarenhet, vilken samlas in med ett systematiskt konsensus-författande. Huvudsakliga mottagare är beslutsfattare inom Hälso- och sjukvården och, i förekommande fall, Socialtjänsten.

SBU utfärdar inga behandlingsrekommendationer men bereder bl a det vetenskapliga underlaget till Socialstyrelsens riktlinjearbete. SBU har till uppgift att utvärdera det vetenskapliga stödet för tillämpade och nya metoder i Hälso- och sjukvården. SBU:s utvärderingar kan, förutom en systematisk översikt av det vetenskapliga stödet, också omfatta hälsoekonomi och etik. I rapporten "Nytta och risk med läkemedel för äldre: perorala antikoagulantia och trombocythämmare" har man exempelvis gått igenom godkända läkemedel men redovisar även effekter av nya, ännu icke godkända läkemedel, som studerats i kliniska studier.

Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer ska utgöra ett kunskapsstöd till Hälso- och sjukvårdsprofessionerna kring hur läkemedel bör användas i den kliniska vardagen. Rekommendationernas styrka och underliggande evidens graderas vanligen enligt ESC:s skala (European Society of Cardiology. Recommendations for Guidelines Production) (10), ett system där "flera randomiserade kliniska studier" eller metaanalyser rankas högst och där RCT rankas över observationsstudier etc. Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer tar inte hänsyn till kostnadseffektivitet.

Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) prövar vilka läkemedel som ska vara subventionerade och omfattas av högkostnadsskyddet samt utvärderar huruvida kostnaderna är rimliga för användningen av ett läkemedel. Vid sådana utvärderingar studeras såväl nyttan (som inkluderar en värdering av både effekt och inrapporterade biverkningar) som de kostnader som ett läkemedel är förenat med. I en sådan hälsoekonomisk utvärdering jämförs

² den vetenskap och de aktiviteter som relaterar till att upptäcka, utvärdera, förstå och förhindra biverkningar av läkemedel samt alla andra läkemedelsrelaterade problem (WHO:s definition),

³ Evidensbaserad medicin, förkortat EBM, innebär att kombinera vetenskaplig evidens med kliniskt kunnande och patientens unika situation och önskemål ((20).

ett behandlingsalternativ mot ett annat och det är därför inte enbart intressant om läkemedel har en positiv nytta/risk-balans utan även hur effekt och säkerhet bedöms relativt andra läkemedel inom området. Även läkemedel som inte har samma indikation (d v s off label-användning) kan utgöra jämförelsealternativ i särskilda situationer. Det är inte alltid TLV's utvärdering baseras på en direkt jämförelse av olika behandlingsalternativ (d v s som en komparator i en klinisk studie). Den kan även baseras på indirekta jämförelser såsom naiv indirekt jämförelse (exv genom två armar från olika studier), nätverksmetaanalys (NMA, jämförelse i flera steg via andra jämförande studier med gemensam komparator), etc. Slutligen fattas beslut om huruvida kostnaden för användning av ett läkemedel är rimlig utifrån den etiska plattformen för prioriteringar inom Hälso- och sjukvården. Detta innebär bl a att TLV i beslutsfattande tar hänsyn till tillståndets svårighetsgrad, behandlingens effekt (effektstorlek) och behovet av nytt läkemedel. Även tillståndets incidens/prevalens kan tas hänsyn till då TLV och NT-rådet har bedömt att en högre kostnad för användning i vissa fall kan accepteras om tillståndet är mycket sällsynt.

För rekvisitionsläkemedel bestäms priset av respektive läkemedelsföretag, och NT-rådet gör utifrån det en bedömning om kostnaden kan anses rimlig i förhållande till förväntad effekt och patienternas behov och utfärdar rekommendationer till regionerna om användning av nya läkemedel. För läkemedel som ingår i det nationella ordnade införandet görs en hälsoekonomisk utvärdering av TLV som ligger till grund för rekommendationen och som inkluderar en bedömning av nyttan för ett läkemedel.

En rekommendation från NT-rådet till regionerna är baserad på den etiska plattformen och den hälsoekonomiska värderingen från TLV. I sin bedömning sammanväger NT-rådet tillståndets svårighetsgrad, behandlingens effektstorlek, tillförlitligheten i det vetenskapliga underlaget och tillståndets incidens/prevalens. Dessa faktorer ställs i relation till kostnaden som beräknas i den hälsoekonomiska värderingen.

10.4. Metoder för att bedöma nytta/risk-balans vid off label-användning

Det är inte självklart vilken metod som bäst lämpar sig för att bedöma nytta/risk-balans för en viss off label-användning och som bäst uppfyller Hälso- och sjukvårdens behov. Det beror på syftet med en sådan bedömning och det sammanhang den görs inom (11). Om syftet är att säkerställa att nyttan överväger riskerna är den systematik som används vid regulatoriska godkännanden sannolikt den bäst lämpade men det förutsätter ett underlag likt den dokumentation som behövs för ett godkännande. Om man t ex vill jämföra med annan behandling för indikationen är det snarare en relativ nytta/risk-bedömning som är lämplig och då bör eventuellt andra metoder övervägas.

Det finns, med andra ord, skillnader både vad gäller sammanhang, syfte, metodologi och tillgängligt underlag mellan en bedömning av en godkännande-ansökan och den bedömning som ligger till grund för framtagande av behandlingsrekommendationer, riktlinjer och underlag för beslut om subventioner, samt införande av nya terapier.

För pilotprojektet som genomförts inom ramen för regeringsuppdraget valde Läkemedelsverket att utföra arbetet enligt den systematik, metodik och med de kompetenser som används i myndighetens reguljära arbete med nytta/risk-bedömningar i samband med godkännande. Detta eftersom det är den metod som är mest utvecklad vad gäller möjligheterna att komma till en välunderbyggd slutsats vad gäller nyttan med en läkemedelsanvändning i relation till riskerna.

Ett centralt dilemma i sammanhanget blir om Läkemedelsverket kan ställa lägre krav på det vetenskapliga underlaget vad gäller effekt och säkerhet för ett läkemedel som används off label än de man ställer inför ett godkännande. Detta är bl a en etisk fråga (se avsnitt 11 om

Etik). Vid användning av läkemedel utanför godkänd indikation är kravet på förskrivaren att det finns "vetenskap och beprövad erfarenhet" (se 11.1) emedan kraven på dokumentation och evidens är mera formaliserade i det regulatoriska ramverket och beskrivs bl a i regulatoriska riktlinjer gemensamma inom EU.

Det är fullt möjligt att olika metoder/systematik vid nytta/risk-bedömningar kan ge olika resultat. I augusti i år publicerades en grundligt genomförd rapport av Folkehelseinstituttet i Norge, en systematisk översikt av "Sjukdomsmodifierande läkemedel vid behandling av skovvist fortlöpande multiple sclerosis, inkluderande rituximab" (12), med syfte att undersöka effekt ("effectiveness") och säkerhet av sjukdomsmodifierande behandling vid skovvist förflöpande MS. Norge har genomfört en nätverksmetaanalys för att möjliggöra multipla behandlingsjämförelser mellan läkemedel och använt sig av GRADE för att bedöma tillförlitligheten i resultaten. Även om Norges, respektive vår pilotstudies, bedömning inte på ett övergripande plan skiljer sig åt vad gäller nytta och risker vid behandling av skovvist förflöpande MS med rituximab (se avsnitt 13) så utgår de till viss del från olika bedömningsgrunder och ställningstaganden som kan ha praktisk betydelse vid tolkning av utfallen.

11. Behovsanalys - ur olika intressenters perspektiv

Olika intressenter har uttryckt olika skäl till behov av Läkemedelsverkets nytta/risk-bedömning av läkemedelsbehandling som sker utanför godkänd indikation. Nedan följer en beskrivning av olika intressenters identifierade behov.

11.1. Patienter och patientföreningar

Ur ett patientperspektiv lyfts ofta fördelarna med möjligheten att behandlas med läkemedel utanför godkänd indikation eftersom det tillgängliggör behandling av tillstånd som saknar godkända alternativ (8). I kontakt med patientorganisationen Neuro har det framförts att det finns en oro att läkemedelsbehandling som sker utanför godkänd indikation ska undandras patienter, till förmån för ett läkemedel godkänt för indikationen, trots att patienten upplever en mycket god effekt av det förra läkemedlet. Från vissa håll har lyfts en annan vinkel, nämligen att ett läkemedel som är godkänt för viss indikation inte blir tillgängligt för patienter p g a den högre kostnaden. Patientlagen (2014: 821) värnar patientens rätt att välja det behandlingsalternativ som han eller hon föredrar och reglerar det samtycke som krävs före behandling (on label och off label). Om det finns flera behandlingsalternativ som står i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet ska patienten få möjlighet att välja det alternativ som han eller hon föredrar.

Frågan om säkerhet vid behandling med läkemedel som inte är godkända för indikationen har aktualiserats av patientföreningar, exv av Diabetesföreningen som enligt patientsäkerhetslagen (2010:659) anmälde användningen av Avastin vid behandling av våt maculadegeneration i flera landsting, till Socialstyrelsen. Socialstyrelsen delade Läkemedelsverkets bedömning om att Avastin inte rutinmässigt bör användas för ögonbruk och att det är viktigt med en noggrann uppföljning av både effekt och säkerhet när det väl används.

Det finns även exempel på aktuella initiativ från enskilda patienter och deras läkare med önskan om utredning av off label-behandling, t ex av cannabis vid behandling av Tourettes

syndrom. Anhöriga har också påpekat behovet av att utreda risker vid könskorrigering hormonbehandling (13).

Diskussionen kring läkemedelsanvändning off label leds dock generellt av experter inom Hälso- och sjukvård, läkarprofessionen och myndigheter medan patienter och patientrepresentanter inte alltid är så delaktiga i frågan. Det finns studier som talar för att kännedom om komplexiteten i frågan kring off label-användning är begränsad bland patienter (14).

11.2. Hälso- och sjukvård

Hälso- och sjukvården har vid ett antal tillfällen uttryckt önskemål om utredning av off label-behandlingar, exempelvis av rituximab vid behandling av MS, Avastin vid behandling av våt maculadegeneration och Cytotec vid förlösningsinduktion.

Till regeringsuppdragets referensgrupp, bl a bestående av representanter för NSG Läkemedel och medicinteknik, NT-rådet och LOK, ställdes frågan kring vilket behov de ser av nytta/risk-bedömningar vid viss off label-användning. I dessa diskussioner har det framkommit att det finns behov av Läkemedelsverkets stöd i speciella situationer. Ett exempel är då ett läkemedel har en väletablerad off label-användning och det i mångas ögon, professionens såväl som patienternas, både har en god effekt och mindre biverkningar än ett betydligt nyare läkemedel med regulatoriskt godkännande för indikationen i fråga. Detta anses inte vara en särskilt vanlig situation men fullt applicerbar för bl a rituximab och ocrelizumab. Det har också framgått i diskussioner med företrädare för Hälso- och sjukvården att användningen av rituximab till MS-patienter ur ett medicinskt perspektiv inte anses vara problematisk. Snarare uttrycks ett behov av en relativ nytta/risk-bedömning i situationer där kostnadseffektiviteten kan vara en avgörande faktor för en rekommendation om användning.

Utöver detta har Läkemedelsverket under hösten 2019, med referens till regeringsuppdraget, mottagit önskemål från fyrlänsgruppen (Skåne, Östergötland, VGR och SLL) om utförande av nytta/risk-bedömning för Avastin vid våt AMD. Det finns andra läkemedel som har ett godkännande för just denna indikation. Läkemedelsverket genomförde en bedömning av Avastin för behandling av våt AMD i mars 2016 och förordade då användning av Lucentis p g a icke tillfredsställande kunskapsläge om effekt och säkerhet för Avastin. Fyrlänsgruppen påtalar att den ackumulerade evidensen för Avastins effekt och säkerhet vid våt AMD nu stärkts och att flera landsting rekommenderar Avastin som förstahandsalternativ vid denna indikation. En anledning till att Fyrlänsgruppen önskar Läkemedelsverkets bedömning är att olika regioner rekommenderar olika läkemedel för behandling av våt AMD och att en nytta/risk-bedömning skulle kunna bidra till en mera jämlik vård i landet.

11.2.1. Terapiområden

Läkemedelsverket ska, inom regeringsuppdraget, kartlägga eventuella för- och nackdelar med nytta/risk-bedömning av off label-ordinationer för olika typer av läkemedel och inom olika terapiområden. Nedan beskriver vi situationen utifrån ett par olika terapiområden där det finns en etablerad off label-användning (8).

11.2.1.1. Pediatrik

Det faktum att många läkemedel är bristfälligt testade på barn har inneburit en omfattande läkemedelsanvändning off label. Sedan 2006 finns en EU-lag som syftar till att förbättra läkemedelsanvändningen för barn [Regulation (EC) No 1901/2006 as amended, the

'Paediatric Regulation']. Denna lag innebär att ett företag som utvecklar ett nytt läkemedel eller vill modifiera ett godkänt läkemedel med kvarvarande patent, måste ha en plan för klinisk utveckling på barn (paediatric investigation plan, PIP) innan läkemedelsföretaget tillåts lämna in ansökan om godkännande för sin produkt. Beträffande äldre läkemedel ställer lagen krav på att läkemedelsföretag samlar vetenskaplig dokumentation avseende barn som kan ha tillkommit efter godkännandet. En process som går ut på att granska denna dokumentation pågår inom EU [Regulation (EC) No 1901/2006 as amended, the 'Paediatric Regulation', article 45/46].

Regeringen har sedan 2012 uppdragit åt Läkemedelsverket att ”utvidga kunskapen om barns läkemedel och deras användning” och att ”öka kunskapen om barns läkemedel och verka för effektivare och säkrare läkemedelsanvändning till barn, såväl flickor som pojkar” vilket omfattar ett program av olika insatser och ett långsiktigt åtagande för att förbättra barns läkemedelsanvändning. Som utgångsläge genomfördes en kartläggning av barns läkemedelsanvändning i Sverige med speciellt fokus på andelen, för barn, otillräckligt dokumenterade läkemedel. En studie av läkemedel som hämtats ut mot recept under 2007 till barn i öppenvård visade att hälften (51 %) av alla barn i Sverige hade fått minst ett förskrivet läkemedel och att 13,5% av alla recept var off label (15). Ett expedierat läkemedelsrecept betraktades som off label om det ordinerades utanför villkor i produktinformation, baserat på fyra olika kategorier; Läkemedelssubstans 1) som förskrivits utanför åldersgränsen i SmPC, 2) som saknade pediatrik information i SmPC, eller 3) där SmPC uppgav att pediatrika kliniska studier inte hade utförts och där det uttryckligen inte rekommenderas eller kontraindiceras för barn.

För barn behandlade på sjukhus genomfördes 2008, vid två separata två-dagarsperioder, en studie med deltagande från alla barnsjukhus i Sverige. Inom studien registrerades alla recept till barn, mellan 0 och 18 år. Rapporterade uppgifter inkluderade information om patientens personnummer, ålder, kön, vikt och orsak till sjukhusinläggning, samt läkemedlets namn, indikation, styrka, dosering, administrationsform och väg och beräknad varaktighet av läkemedelsbehandlingen. Inom denna studie definierades off label som all läkemedelsanvändning utanför villkoren angivna i SmPC. Information om 11 294 recept till 2 947 pediatrika patienter mottogs. Totalt var 49 % av ordinationerna off label och 60 % av studiepopulationen erhöll åtminstone ett läkemedel off label (16).

Vid en litteraturgenomgång och intervjuer med olika intressenter inom EU konstaterades att off label-användning hos barn är utbredd (8). Typiska terapeutiska områden för off label-användning hos barn, utifrån litteraturgenomgången, inkluderar infektion, kardiologi, dermatologi, smärtbehandling, magtarmkanal och metabolism, andningsorganen och centrala nervsystemet. I Sverige bedrivs ett arbete inom specialistföreningar (exv. Svenska Barnläkarföreningen, BLF) och vetenskapliga sektioner inom Svenska Läkarsällskapet med syfte att främja pediatrikens utveckling i Sverige och som värnar om en hög kvalitet i hälso- och sjukvård för barn och ungdomar. Detta arbete genomförs bl a genom framtagande av specifika vårdprogram och riktlinjer. Läkemedelsverket har också inom RU Barn och Läkemedel tagit fram ett antal behandlingsrekommendationer.

Sammantaget sker i Sverige, liksom i EU, en betydande andel av förskrivningen till barn off label. Barnsjukvården har på grund av detta byggt upp stor erfarenhet av att behandla barn med läkemedel utanför godkänd indikation. Off label-användning i barn är fortfarande av yttersta vikt för att tillgängliggöra effektiv och säker behandling i denna population. En potentiell konsekvens av en negativ nytta/risk-bedömning skulle kunna vara ett undandragande av behandling för svårt sjuka barn. Det har tidigare uttryckts i kommunikation

med Läkemedelsverkets Vetenskapliga Råd att barnläkare mycket frekvent utbyter beprövade erfarenheter inom professionen och på så vis möjliggör behandling av barn, trots svag dokumenterad evidens i vissa fall. Utifrån bristen på läkemedel med regulatoriskt godkännande för behandling av barn förefaller det lämpligt att låta ansvaret för bedömning av vetenskap och beprövad erfarenhet förbli på den enskilde förskrivaren i den specifika behandlingssituationen.

11.2.1.2. Onkologi

Prevalens av off label-behandling inom onkologi anges i allmänhet variera mellan 13% och 71% av vuxna patienter med cancer då minst en kur av kemoterapi givits off label (17). Vanliga skäl uppges vara ”avsaknad av godkänd indikation för tumör i fråga” och ”modifiering av schema”. Off label-användning vid botande behandling rapporterades vara i intervallet 10-41 %. För tilläggsbehandling var andelen angiven till 85-49 % och i palliativ vård var andelen mellan 34 % och 76 %. Patienter med metastatisk sjukdom förefaller alltså oftare erhålla off label-behandling. Flertalet studier inkluderade i en översiktsartikel är utförda i USA men liknande frekvenser rapporteras i en studie genomförd inom EU (8). Orsaker till den betydande andelen av off label-användning inom onkologi ansågs vara både patientrelaterade, såsom avsaknad av andra tillgängliga alternativ, sista utväg, produkter med godkänd indikation saknar effekt och/eller oacceptabla biverkningar för den enskilde, och sjukvårdsrelaterade faktorer såsom accepterade behandlingsriktlinjer och kostnadsskäl. Även regulatoriskt relaterade faktorer som godkännande av läkemedel för ”smala indikationer” och omfattande krav för godkännande av nya indikationer anges som orsaker till att off label-användning inom onkologin är frekvent. Utifrån ett svenskt perspektiv torde det råda en liknande betydande andel av off label-behandling.

Det finns ett flertal aktörer involverade i framtagande av behandlingsrekommendationer och kunskapsunderlag, både sådana som verkar inom flera terapiområden (NT-rådet, Socialstyrelsen etc.) och sådana som mera specifikt är inriktade mot onkologi. Bl a finns sju stycken regionala cancercentrum (RCC) som samverkar kring framtagande av kunskapsunderlag, vårdprogram och drivandet av kvalitetsregister, ett arbete som i stort täcker alla tumörområden. Cancersjukdomar finns också med som ett av 23 nationella programområden (NPO), vilka leder kunskapsstyrningen inom sina respektive områden. Sammanfattningsvis är alltså flera aktörer involverade i framtagande av sammanställningar av kunskapslägen och rekommendationer inom onkologi och därmed kan behovet av ytterligare aktör som särskilt gör en bedömning av off label-behandlings nytta/risk-balans ifrågasättas.

11.2.1.3. Sällsynta sjukdomar

Off label-behandling av patienter med sällsynta sjukdomar är utbredd inom EU och drivs huvudsakligen av bristen på godkända läkemedel för de specifika indikationerna (8). En av anledningarna bakom bristen på godkända läkemedel är det stora antalet sjukdomar som faller inom definitionen för sällsynta sjukdomar (prevalens ≤ 5 per 10 000 personer). Dessutom är det svårt att genomföra kliniska studier utifrån det lilla patientunderlag som finns för dessa sjukdomar. Med tanke på det begränsade patientunderlaget förväntas användningen av läkemedlet inte heller bli utbredd, vilket påverkar möjligheterna till ekonomisk vinst i förhållande till investeringarna som krävs för utvecklingsprogrammet. Särskilda läkemedel är huvudsakligen nya molekyler snarare än redan etablerade läkemedel som godkänns för ny indikation. För att öka antalet läkemedel med godkända indikationer inom sällsynta sjukdomar infördes år 2000 'the EU Orphan Regulation 141/2000/EC', vilken stimulerat forskning inom området.

Off label-användning fortsätter att vara en viktig möjlighet för personer drabbade av sällsynta sjukdomar (8). Att kunna använda 'real world evidence' (behandlingsregister, uppföljningssystem etc.) som stöd för behandling kan vara viktigt för den här gruppen av sjukdomar p.g.a. svårigheterna med att genomföra RCT. För att denna typ av data ska kunna användas på ett effektivt sätt krävs dock strukturerad datainsamling av off label-användning inom sällsynta sjukdomar, vilket i dagsläget inte finns varken inom EU eller i individuella medlemsländer (8). Bristen på strukturerad uppföljning vid off label-behandling av patienter med sällsynta sjukdomar försvårar eventuella nytta/risk-bedömningar inom detta område. Även om tillgång till "real world data" skulle möjliggöras blir det ändå en fråga om vilket evidensläge som bör ligga till grund för nytta/risk-bedömningen (utifrån brist på möjlighet att genomföra RCT vid indikationer inom sällsynta sjukdomar). Slutsatsen är att behov av nytta/risk-bedömningar i dagsläget kan identifieras inom området sällsynta sjukdomar men att sannolikheten för att dessa behov ska kunna tillfredsställas genom en nytta/risk-bedömning genomförd av LäkeMedelsverket är låg eftersom det underlag som behövs ofta saknas.

11.3. Myndigheter

Andra myndigheter som TLV och SoS efterfrågar sammanställning och bedömning av nyttor och risker vid viss off label-behandling för att kunna använda som underlag till prioriteringar och framtagande av rekommendationer och till hälsoekonomiska värderingar. I dessa fall är det inte bara informationen om huruvida det finns en positiv nytta/risk-balans som är värdefull utan ofta även information om relativ nytta/risk-balans, d v s nyttor och risker jämfört med andra behandlingsalternativ.

I diskussioner med referensgruppen har det framkommit att SoS värdesätter LäkeMedelsverkets underlag inför arbetet med sina nationella riktlinjer. Behovet av underlag i rätt tid har också lyfts, d v s att ett eventuellt kunskapsunderlag från LäkeMedelsverket behöver nå ut innan en off label-användning vuxit sig alltför stor.

TLV har identifierat ett behov av relativa nytta/risk-bedömningar från LäkeMedelsverket för att kunna använda i sina hälsoekonomiska utvärderingar. De önskar kunna använda underlagen som ett stöd för att kvantifiera effekt.

I VO understryker komplexiteten kring behovet av nytta/risk-bedömningar vid viss off label-förskrivning. Frågan är i vilken omfattning det finns specifika systematiska off label-användningar som uppfattas problematiska från sjukvården ur ett medicinskt perspektiv, eller om det vanligen är behov från beslutsfattare med avseende på krav om kostnadseffektivitet som komplicerar användning utanför godkänd indikation.

Sammantaget behöver utformning av kunskapsunderlag för kunskapsstyrning i frågor kring off label-behandling utredas vidare efter detta regeringsuppdrag.

11.4. Företagen

I kommunikation med LIF har den potentiella konflikten mellan ett parallellt nytta/risk-bedömningssystem och det regulatoriska godkännandesystemet lyfts. LIF har vidare poängterat att man värdesätter, och håller med om, informationen i LäkeMedelsverkets ståndpunkts-PM från 2016, bl a med avseende på i vilka former behandling utanför godkänd indikation bör ske (d v s kliniska studier). LIF har också påpekat värdet av repurposing och liknande system med syfte att leda fram till ett regulatoriskt godkännande. Även den ekonomiska aspekten av off label-behandling har diskuterats och LIF har framfört att man

anser att diskussion innefattande ekonomi och prissättning även fortsättningsvis bör föras inom andra myndigheter snarare än genom Läkemedelsverket.

11.5. Slutsatser behovsanalys

Olika intressenter har olika uppdrag och därmed olika ingångar och behov. Det finns, utifrån genomförda diskussioner med olika intressenter samt litteraturgenomgång, sannolikt ett relativt begränsat behov av den typ av absolut nytta/risk-bedömning som Läkemedelsverket gjort inom ramen för pilotprojektet. Både vården och andra myndigheter lyfter behovet av en relativ nytta/risk-bedömning där olika behandlingsalternativ jämförs. Fyrlänsgruppen har därtill påtalat behovet av en nytta/risk-bedömning av Avastin med syfte att harmonisera regionernas rekommendationer för behandling av våt AMD.

TLV gör hälsoekonomiska utvärderingar genom att jämföra två behandlingar och därmed efterfrågar de en relativ nytta/risk-bedömning inkluderande angivande av effektmått, frekvens av terapivikt/skov/återfall, behandlingsavbrott och även biverkningars förekomst och svårighetsgrad. SoS ger ut nationella riktlinjer och rekommendationer och samverkar i sitt arbete redan med Läkemedelsverket. Värderingar om off label-behandlingars nytta/risk-balans skulle innebära ett ökat behov av samverkan för att inte uppgifterna skulle komma att uppfattas som konkurrerande. Situationen är liknande för SBU som gör vetenskapliga sammanställningar av tillgängliga data.

12. Etiska aspekter

Folkehelseinstituttet i Norge har den 26:e augusti 2019, utkommit med en väl genomarbetad och innehållsrik rapport (12) kring behandling av MS, där rituximab ingår som ett av jämförelsealternativen. Denna rapport består bl a en etisk analys, vilken vi inom ramen för detta arbete väljer att sammanfatta och referera till då den i högsta grad relaterar till de frågor som ställs till Läkemedelsverket inom ramen för detta regeringsuppdrag.

Huvudfrågan i sammanhanget var i rapporten huruvida det är etiskt acceptabelt att rekommendera rituximab för användning utanför godkänd indikation; i.e. för behandling av MS. Slutsatsen av den etiska analysen är att för att kunna besvara den frågan krävs politiska ställningstaganden/beslut kring huruvida det är etiskt acceptabelt att:

1. Acceptera enbart den evidensnivå som förordas vid regulatoriskt godkännande.
2. Göra avsteg från etablerad metodik och regelverk kring regulatoriskt godkännande.
3. Begränsa användningen av rituximab vid MS i syfte att säkra företagets incitament att utveckla nya läkemedel för indikationen.
4. Att inte substantiellt minska läkemedelskostnader om det kan göras utan att försämra kvaliteten på behandlingen för MS-patienter.

12.1. Bakgrund

För läkemedel på marknaden med MS som godkänd indikation finns flera RCT:er, medan det för rituximab vid skovvist förlöpande MS enbart finns en liten studie med design RCT (18). Däremot har rituximab vid skovvist MS studerats i flera icke-randomiserade studier, såsom registerstudier.

Vissa kliniker och industrin menar, liksom Läkemedelsverket, att studier utan randomiserad kontrollgrupp riskerar att ge ett snedvridet resultat som ej går att kontrollera/kompensera för. Kliniker som förskriver rituximab vid MS, å sin sida, menar att evidensen för effekt och

säkerhet är god från de registerstudier som genomförts. Den höga följsamheten bland MS-patienter som står på rituximab brukar lyftas och även det faktum att så många MS-patienter i Sverige (ca 40 %, d v s minst 5 000 personer 2018) står på rituximab (19). Vidare är för- och nackdelar med RCTs vanligt förekommande argument, varav de senare sägs utgöras av bl a kort uppföljningstid, risk att missa allvarliga men ovanliga biverkningar samt ofta smala inklusionskriterier.

Industrin har argumenterat för att en generell acceptans av rituximab som behandling vid MS skulle leda till minskade incitament för företagen att utveckla nya läkemedel. Argumentet handlar om en osäkerhet i framtida inkomst vid utveckling av nytt läkemedel om det redan finns ett allmänt accepterat läkemedel som används utanför godkänd indikation.

12.2. Relevanta etiska värden och principer

Samtliga fyra etiska principer är aktuella i den här diskussionen; i.e. godhetsprincipen, autonomiprincipen, människovärdesprincipen och rättvisepincipen. *Godhetsprincipen* (att göra gott/inte skada) är grunden för diskussionen kring effekt och säkerhet hos rituximab, metodval och ev påverkan på innovation. *Autonomiprincipen* är aktuell ur ett patientperspektiv (vill själva kunna påverka sin behandling) och ett förskrivarperspektiv (kan känna sig tvingade att förskriva rituximab till MS-patienter vid allmän rekommendation eller känna sig begränsade att använda det i stor utsträckning i frånvaro av rekommendation). *Människovärdesprincipen* är applicerbar i diskussionen kring förskrivares olika syn på behandling med rituximab vid MS – hos vissa läkare får patienterna rituximab om de så önskar medan andra inte vill förskriva. *Rättvisepincipen* kan hamna i konflikt med godhetsprincipen och autonomiprincipen genom att lyfta frågan huruvida det är acceptabelt att inte använda det mest kostnadseffektiva alternativet och därmed kunna omfördela resurser till andra behovsområden inom vården.

13. Pilotprojektet - utvärdering av nytta och risk för rituximab.

13.1. Inledning

Utgångspunkten för pilotprojektet har varit att genomföra en värdering av vetenskapliga data till stöd för en specificerad indikation och målpopulation som definierats av Läkemedelsverket i samråd med relevanta externa parter. Data har sedan värderats med ett arbetssätt och med bedömningsgrunder som liknar det sätt som vetenskapliga data bedöms på inom en regulatorisk procedur för godkännande av ny indikation. I juni 2019 fattades beslut av Läkemedelsverket att rituximab vid MS är den kandidat som ska studeras inom ramen för pilotprojektet.

Det har varit väsentligt för utredningen att utredargruppen representerar alla delar i en multi-professionell utredning, d v s farmaci, preklinik, kinetik, klinik/effekt, klinik/säkerhet, klinik/farmakovigilans. Till utredargruppen har också knutits statistiskt och epidemiologiskt metodstöd. P g a att Läkemedelsverket själva måste ta fram underlaget till utredningen har aktiv medverkan av informationsspecialister varit nödvändig.

En fullständig rapport för pilotprojektets nytta/risk-värdering av rituximab vid behandling av MS ligger som bilaga till denna rapport (Bilaga 1).

13.2. Metodik

Det första steget måste för Läkemedelsverket vara att konstatera om användningen utanför godkänd indikation är förenad med någon säkerhetsrisk utöver vad som är förväntat från användningen inom godkända indikationer. Sådana säkerhetsproblem skulle kunna föranleda överväganden avseende marknadsföringstillståndet för de godkända indikationerna. Detta ingår i Läkemedelsverkets ansvar enligt läkemedelslagstiftningen. I ingresspunkt 12 till Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU av den 15 december 2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel sägs följande:

”Erfarenheterna har visat att det bör klargöras vilket ansvar innehavare av godkännande för försäljning har i fråga om säkerhetsövervakningen av godkända läkemedel. Innehavare av godkännande för försäljning bör ansvara för att fortlöpande övervaka att läkemedlen är säkra, informera myndigheterna om alla ändringar som kan påverka godkännandet för försäljning och se till att produktinformationen är uppdaterad. Eftersom läkemedel inte alltid används på de villkor som anges i godkännandet för försäljning bör ansvaret för innehavaren av godkännandet för försäljning bl.a. omfatta lämnande av all tillgänglig information, även resultaten av kliniska prövningar eller andra studier, och rapportering av sådan användning av läkemedlet som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning. Det är även lämpligt att säkerställa att det tas hänsyn till all relevant information som samlats in om läkemedlets säkerhet i samband med att godkännandet för försäljning förnyas.”

Regleringen återfinns i artikel 107b i direktiv 2001/83 och har genomförts i 11 § Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2012:14) om säkerhetsövervakning av humanläkemedel. Enligt 11 § ska innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel lämna periodiska säkerhetsrapporter. De periodiska säkerhetsrapporterna ska innehålla:

1. En sammanfattning av de uppgifter som är av betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet, inbegripet resultaten av studier samt en bedömning av studieresultaten och deras inverkan på godkännandet.
2. En vetenskaplig utvärdering av nyttan och riskerna med läkemedlet. Utvärderingen ska grundas på tillgängliga uppgifter bl a från kliniska prövningar avseende indikationer och patientgrupper som inte omfattas av godkännandet.
3. Fullständiga uppgifter om försäljningsvolymen för läkemedlet och samtliga tillgängliga uppgifter om antalet förskrivningar, inbegripet en beräkning av antalet människor som exponerats för läkemedlet.

Efter att ha värderat information mot den bakgrunden genomfördes en vetenskaplig värdering grundat på samma arbetssätt med samma bedömningsgrunder som LV skulle använda vid en ansökan om ny indikation. Den nytta/risk-bedömning vi gör är en värdering av vetenskapliga data för att få en uppfattning om

- storleken av förväntade gynnsamma effekter och
- bördan i form av möjliga ogynnsamma effekter, som ska vara en sammanvägning av frekvens och allvarlighetsgrad av biverkningar.

I bedömningen väger vi också in

- osäkerheten när det gäller både gynnsamma och ogynnsamma effekter och
- det medicinska behovet (medical need).

Det senare innebär t ex att en större osäkerhet kanske kan accepteras om det medicinska behovet är stort (t ex när alternativa behandlingar saknas).

13.3. Resultat

13.3.1. Bedömningsunderlag

I tillståndsprocesser har det företag som söker om en ny indikation sammanställt och sammanfattat det vetenskapliga underlaget. I det här fallet finns ingen sökande och Läkemedelsverket har själv sammanställt dataunderlaget för utredningen. En systematisk litteratursökning (se detaljer i separat rapport för pilotprojektet) resulterade i drygt 400 publikationer. Efter manuell gallring återstod 73 publikationer som utgör det huvudsakliga underlaget i utredningen. Dessutom har läkemedelsföretaget Roche efter önskemål från Läkemedelsverket tillhandahållit tre kompletta studierapporter från kliniska prövningar. Data i dossiern för Mabthera har varit tillgänglig för utredargruppen. Utredarna har också verifierat med CHMP-rapportören för Mabthera, den danska läkemedelsmyndigheten, att det inte tidigare inkommit någon ansökan om indikation MS för rituximab som avslagits eller dragits tillbaka.

13.3.2. Effekt

Bedömningen av klinisk effekt baseras huvudsakligen på sex interventionsstudier. Totalt har 300 patienter exponerats för rituximab i dessa studier, varav 167 stycken i placebo-kontrollerade studier. I de kontrollerade studierna följdes 98 patienter upp i två år och 28 patienter i tre år. Stödjande evidens för effekt finns i form av icke-interventionella studier, vilka inte kan ge en tillförlitlig uppskattning av effektstorlek.

Det finns för lite effektdata i progressiva MS-former för att möjliggöra konklusioner om effekt av rituximab. Den enda randomiserade, kontrollerade fas 3-studien för rituximab i MS genomfördes i personer med primärprogressiv MS med effektresultat som inte nådde målen.

Effektresultaten från de sex viktigaste interventionsstudierna sammanfattas nedan:

Bar-Or et al (2008)⁴ genomförde en fas 1-studie med syfte att studera, framför allt, säkerhet och tolerabilitet (primära utfallsmått) av upprepade doser med rituximab i vuxna personer med RRMS. Sekundära utfallsmått var bl a årlig skovfrekvens och MRI-relaterade utfall. Resultaten visade en nära komplett B-cellseliminering (99,8%) vecka 2 till 48. Vecka 72 (vid studiens avslut) sågs 34,5% av B-cellsnivåer uppmätta vid baseline. MRI-relaterade utfallsmått visade reducerad mängd lesioner under hela studien trots ökande B-cellsantal från vecka 48. En låg skovfrekvens sågs genom hela studieperioden. Denna studie är publicerad som en kort kommunikation men MAH Roche har, tillhandahållit fullständig klinisk studierapport.

I en placebokontrollerad fas 2-studie (n=104) i RRMS (Hauser et al., 2008)² uppmättes sjukdomsaktivitet i form av gadolinium (Gd)-laddande lesioner (primär endpoint) om $0,2 \pm 0,4$ i gruppen som behandlats med rituximab och $4,5 \pm 12,6$ i placebogruppen ($P < 0,001$). Justerad årlig skovfrekvens (vecka 0-24) var 0,4 (0,23-0,60) för rituximab och 0,8 (0,53-1,31) för placebo ($p=0,04$). Effekten av rituximab försvagades för perioden 0-48 veckor, då justerad skovfrekvens var 0,7 (0,46-1,12) för rituximab och 0,4 (0,24-0,57) för placebo ($p=0,08$). Fullständig klinisk studierapport har erhållits från MAH Roche.

⁴ För fullständig referens se referenslista i rapporten för pilotprojektet, ”MPA assessment report - Rituximab in multiple sclerosis”, bilagd denna rapport (Bilaga 1).

Hawker et al. (2009)⁴ genomförde en placebo-kontrollerad fas 3-studie (n=440) i primärprogressiv MS (PPMS), i vilken man ej såg någon statistiskt signifikant effekt med avseende på primär endpoint (tid till 3 månaders bekräftad funktionsnedsättning; 3monCDP) (p=0,1442). I subgruppen bestående av patienter yngre än 51 år med Gd-laddande lesioner (n=72) hade patienter som fick rituximab (n=48) ett Hazard ratio (HR) på 0,33 (95% CI 0,14-0,79; p=0,0088) jämfört med placebo (n=24) med avseende på bekräftad sjukdomsprogression. Fullständiga kliniska studierapporter har erhållits från MAH Roche.

Honce et al. (2019)⁴ genomförde en placebo-kontrollerad fas 2-studie (n=55) där rituximab jämfördes med placebo som induktionsterapi till behandling med interferon eller glatiramatacetat i RRMS. Primär endpoint (NEDA, inga tecken på sjukdomsaktivitet) var 44,44% för rituximab jämfört med 19,23% för placebo (p=0,049) vid studiens avslut efter 1,5-1,6 år.

Naismith et al. (2010)⁴ studerade effekten av rituximab som tilläggsterapi till förstalinjesbehandling i en icke-kontrollerad fas 2-studie. Primär utfallsmått var summan av Gd-laddande lesioner vid 12, 16 och 20 veckor efter behandling. Gd-laddande lesioner minskade i mängd efter behandling med rituximab jämfört med innan behandling (signed-rank test, p<0.0001). Antal Gd-laddande lesioner minskade från 2,81 per månad till 0,33 efter behandling (88% reduktion).

De Flon et al. (2016, fas 2-studie)⁴ studerade effekt på inflammatorisk aktivitet, mätt genom biomarkörer ((MRI och NFL (neurofilament light)-nivåer)), efter byte från förstalinjesbehandling till rituximab i patienter med RRMS. Gd-laddande lesioner minskade från 0,37 per patient före behandling till 0,03 vid 6 månaders uppföljning. NFL-nivåer sjönk från 491 ng/L före behandling till 387 ng/L 12 månader efter behandling med rituximab. Vid 24 månaders uppföljning sågs en ökning i både MRI-aktivitet och NFL-nivåer.

13.3.2.1. Konklusion effekt

Det finns stödjande farmakodynamik och en sannolik biologisk mekanism för effekt av rituximab i MS. Dock finns inga kontrollerade fas III-studier i skovvist förlöpande MS som visar hur stor effekten av rituximab jämfört med placebo och/eller aktiv komparator är med avseende på olika utfallsmått. Tillgängliga studiedata för effektstorlek uppfyller inte den evidensnivå (fas III) som rekommenderas i EMA guidelines för MS.

Det finns osäkerheter kring vilken dos/doseringsregim för rituximab i MS som bör rekommenderas. I början användes framför allt RA-dosen i klinisk praxis (1000 mg x2), vilken på senare tid ersatts av en lägre dos i Svenska MS-sällskapets rekommendationer (en initial dos om 1000 mg följd av underhållsdoser 500-100 mg var 6:e månad under 3 år följt av individbaserad dosering). I de få kliniska studier där rituximab studerats i MS har högre doser än detta använts, vilket bör tas hänsyn till i konklusioner kring effektstorlek.

Effekttestimat från observationsstudier är viktig stödjande information. Det är dock väsentligt att vara medveten om de metodologiska osäkerheter och felkällor som är förknippade med denna typ av studier. Exempel på sådana metodologiska svårigheter är olika typer av selektionsmekanismer, såsom att trots god täckning i MS-registret kan resultaten ha påverkats av att de kliniker som deltar i registret ha ett annat patientunderlag än kliniker som inte deltar. Dyliga osäkerheter tas i beaktande i vissa av studierna, dock inte i alla.

13.3.3. Säkerhet

Totalt har drygt 19 000 patienter exponerats för rituximab i kliniska studier och mera än 6 miljoner patienter i klinisk användning (senaste PSUSA rituximab, rapporteringsintervall 18 november 2017 till 17 november 2018 med 'data lock point' 17 november 2018).

Säkerhetsprofilen för rituximab är med andra ord välkaraktäriserad. Bl a är en ökad risk för infektioner förväntad med tanke på den immunsuppression som behandling med rituximab medför. Reumatoid artrit (RA)-populationen och MS-populationen skiljer sig åt i vissa avseenden men bedöms ändå tillräckligt lika för att säkerhetsdata bör kunna extrapoleras till MS-patienter.

Randomiserade, kontrollerade studier av rituximab i MS är mycket begränsade i antal, vilket innebär få exponerade MS-patienter i studier och kort exponeringstid. Den verkliga incidensen av biverkningar för rituximab vid MS är därför osäker. Det finns ingen direkt anledning att tro att personer med MS skulle ha en högre incidens av biverkningar än personer med RA, utan snarare tvärtom med tanke på att personer med RA får annan samtidig immunsuppressiv grundbehandling (metotrexat). Då personer med MS förväntas kunna ha en längre behandlingsduration med rituximab än personer med RA vanligen har, kan skillnader i långtidsrisker skilja sig åt mellan dessa patientpopulationer (exv PML, maligniteter), vilka inte är utvärderade.

13.3.4. Farmaci

Inga problem ur farmaci-perspektiv har identifierats i samband med denna specifika frågeställning.

13.3.5. Preklinik

Utifrån ett regulatoriskt perspektiv finns det vissa brister i den prekliniska dokumentationen men, givet den stora kliniska erfarenheten av rituximab, är det ingenting som skulle föranleda problem för en nytta-risk-bedömning.

13.3.6. Kinetik

Karakterisering av ett läkemedels farmakokinetik vid användning i ny indikation kan vara allt från pivotal till ej nödvändig. I det fall vi beskriver här kan indikation MS anses acceptabel, ur ett nytta/risk-perspektiv, utan krav på farmakokinetik-data i MS-populationen då den kunskap vi har om farmakokinetik för rituximab från studier gjorda inom de godkända indikationerna och i friska försökspersoner antas kunna extrapoleras till MS-populationen. Det hade dock kunnat vara av värde att visa på ett farmakokinetik/farmakodynamik-samband som stöd för den dokumentation som ligger till grund för de olika doseringsförfarandena.

Det är viktigt att identifiera om användningen av ett läkemedel utanför godkänd indikation innebär att det administreras på ett sätt som inte täcks av godkända indikationer avseende administrationssätt eller dosering. I sådana fall är betydelsen av farmaceutisk och farmakokinetisk utredning betydligt större än i det specifika exemplet med rituximab vid MS. Man kan notera att det i litteraturen finns beskrivet intratekal administrering av rituximab vid MS men att det ligger utanför avgränsningen för den här utredningen. Om den administreringsvägen hade varit aktuell för utredningen hade t.ex. betydelsen av den farmaceutiska delutredningen varit betydligt större.

13.4. Konklusioner av resultat inom pilotprojekt

Inga nya säkerhetsproblem och således inget behov av regulatoriska åtgärder har identifierats för användning av rituximab i patienter med aktiv MS. Det finns en rimlig farmakodynamik/biologisk rational, kliniska studier i tidig fas och epidemiologiska studier som stöder effekt av rituximab vid MS. Det som inte visats, i relation till regulatoriska krav, är effektstorlek för vald dos. Säkerhetsprofilen är väletablerad för RA-populationen vilket bedöms relevant även för MS-populationen. Det går i dagsläget inte att från ett regulatoriskt perspektiv fastslå om nytta/risk-balansen är positiv eller negativ p g a brist på data.

13.5. Metodologiska svårigheter

Vid en ansökan om godkännande för viss indikation skulle den initiala värderingen av vetenskapliga data mynna ut i ett antal frågor till motparten (det sökande företaget) för att klarlägga oklarheter och efterfråga kompletterande information, begära förändringar i rekommendationerna för användning och förslag på riskminimeringsåtgärder och kompletterande studier. Detta kan ske i upprepade omgångar. I det här fallet saknar vi motpart för den typen av kompletteringar och har inga möjligheter att förena slutsatsen med villkor.

Då det inte finns någon sökande och därmed ingen inskickad dossier (sammanställt vetenskapligt underlag) har underlag för nytta/risk-bedömning inhämtats av Läkemedelsverket genom litteratursökningar. Förutom publicerade data har, i detta fall, även dossiern för ursprungligt godkännande av Mabthera beaktats. Läkemedelsverket har ingen rätt att kräva studiedata av företaget som innehar marknadsföringstillstånd för produkten (såvida det inte handlar om ett säkerhetsproblem, reglerat i farmakovigilanslagstiftningen LVFS 2012:14), men i detta fall har Roche valt att bidra med kliniska studierapporter för tre publicerade studier.

Huruvida befintlig dossier för godkända indikationer ska kunna användas anses avgörande för den här typen av bedömning, då denna kunskap och erfarenhet behövs för att komma till en välunderbyggd slutsats. Dossiern är dessutom information som enbart Läkemedelsverket (och företagen) har tillgång till och som i möjligaste mån bör utnyttjas om en dylik bedömning genomförs. Läkemedelsverket har som myndighet i uppgift att tillhandahålla information. Den uppgiften bör skötas efter bästa förmåga och kunskap och i det sammanhanget kan hänvisas till verkets utredningsansvar. Reglerna om affärssekretess (30:23 OSL) behöver dock beaktas och drar en gräns för vad som kan kommuniceras och informeras om. Noteras bör även att det kan finnas etiska/moraliska aspekter att ta hänsyn till vid bedömning om huruvida befintlig dossier för godkända indikationer ska användas vid nytta/risk-bedömning vid viss off label-användning. Det företag som ansvarar för, och har skickat in, dokumentationen har gjort det med avsikt att ansöka om annan indikation, vilket behöver vägas in i ett eventuellt beslut.

13.6. Erfarenheter från pilotprojektet med avseende på nytta/risk-bedömning

Diskussionen kring användning på icke godkänd indikation har som regel en tonvikt på värderingen av kliniska data. Vi vill betona att andra delar av en utredning kan ha stor betydelse i särskilda situationer, såsom prekliniska data (farmakologi, toxikologi), data från farmaci och farmakokinetik.

Det är t ex viktigt att identifiera om användningen av ett läkemedel utanför godkänd indikation innebär att det administreras på ett sätt som inte täcks av godkända indikationer

avseende administreringsväg eller dosering. I sådana fall är betydelsen av farmaceutisk och farmakokinetisk utredning betydligt större än i det specifika exemplet med rituximab vid MS. Man kan notera att det i litteraturen finns beskrivet intratekal administrering av rituximab vid MS men att det inte bedömts ligga inom ramen för pilotprojektet. Om den administreringsvägen hade varit aktuell för utredningen hade t ex betydelsen av den farmaceutiska delutredningen varit betydligt större.

13.6.1. Preklinisk värdering

Kunskap om läkemedlets verkningsmekanism och prekliniska studier i sjukdomsmodeller kan ge ett principiellt stöd för behandling i en ny indikation. Avseende ett läkemedels säkerhet så anses vissa delar av det prekliniska studiepaketet vara överspelade om det finns motsvarande kliniska säkerhetsdata tillgängliga. Om läkemedlet är en småmolekyl är dock data rörande genetisk toxicitet och carcinogenicitet av stor vikt eftersom dessa aspekter inte direkt studeras i kliniska studier av etiska och praktiska skäl. Detsamma gäller data avseende reproduktionstoxicitet vilket är applicerbart både om läkemedlet är en småmolekyl eller ett proteinbaserat läkemedel.

Medan data på genetisk toxicitet i allmänhet finns på plats vid ett godkännande så beror tillgång/krav på data avseende reproduktionstoxicitet och carcinogenicitet framför allt på behandlingens dos (exponering), administreringsväg, behandlingens längd och patientpopulation. Vilka prekliniska frågeställningar som kan bli aktuella i en litteratur-baserad värdering för nytta/risk-bedömning av indikation utanför godkännandet beror således på den aktuella indikationens dygnsdos (exponering), behandlingens längd och patientpopulation samt läkemedlets natur.

Dygnsdos - en högre dygnsdos än i godkänd indikation kan leda till osäkerheter gällande produktens säkerhet då den aktuella dosen ev. inte har utvärderats prekliniskt enligt gällande riktlinjer. Ju högre dosökning i klinik desto större osäkerhet och relevans av tillgängliga prekliniska (och kliniska) data avseende säkerhet.

Behandlingslängd - en längre behandlingens längd än i godkänd indikation kan leda till osäkerheter gällande produktens långtidssäkerhet och eventuella cancerrisk. Vid en klinisk behandling längre än 6 månader eller vid en återkommande intermitterande behandling så är prekliniska data från kroniska toxikologistudier samt cancerstudier vanligen rekommenderade.

Patientpopulation (t.ex. yngre, kvinnor i fertil ålder, friskare) - en annan patientpopulation än i godkänd indikation kan göra att ytterligare preklinisk information av relevans för den nya populationen är önskvärd. Det kan t ex handla om preklinisk toxicitet i unga djur för att undersöka skillnader i biverkningar mellan unga och äldre djur vilket kan bidra till att värdera en risk för en pediatrik population. Om behandlingen kommer att inkludera kvinnor i fertil ålder krävs vanligen ett flertal prekliniska studier avseende reproduktionstoxicitet för att kunna värdera risker samt ge rekommendation om användning under graviditet och amning.

Administreringsväg - en annan administreringsväg än den för godkänd indikation kan dels påverka den systemiska exponeringen, men även ge lokala toxiska effekter i vävnader nära administrationsstället. Om värdering av indikation utanför godkännandet inkluderar en ny administreringsväg krävs vanligen ytterligare prekliniska studier av lokala effekter.

Det bör nämnas att regulatoriska toxikologistudier av adekvat kvalitet (GLP) sällan finns att tillgå i publicerad litteratur.

13.6.2. Miljöriskbedömning

Vid godkännande av en ny småmolekyl görs också en utredning om hur läkemedlet påverkar miljön efter användning av patienten, t ex om läkemedlet påverkar vattenlevande djur och växter. Den eventuella miljörisken beror bl.a. på vilken halt av ämnet som kan förväntas i miljön, och halten uppskattas baserat på den maximala dagliga dosen och den rekommenderade användningen inom sökt indikation. Om läkemedlet används utanför godkänd indikation kan detta leda till en ökning av halten i miljön och att ytterligare studier för att karakterisera miljörisken vore önskvärda. De studier som ligger till grund för en miljöriskbedömning finns sällan att tillgå i publicerad litteratur.

13.6.3. Farmakokinetik

Karakterisering av ett läkemedels farmakokinetik vid användning för indikation som ligger utanför godkännandet kan vara allt från i avgörande till inte alls nödvändigt. I det fall vi beskriver i pilotprojektet krävs inte kinetikdata i MS-populationen för nytta/risk-utvärderingen då den kunskap vi har om kinetik för rituximab från studier gjorda inom de godkända indikationerna och i friska försökspersoner antas kunna extrapoleras till MS-populationen då samma administrationsväg och liknande doser används samt att demografien mellan populationerna är liknande. Det hade dock kunnat vara av värde att visa på ett farmakokinetik/farmakodynamik-samband för de olika doseringsförfarandena vid behandling av MS för att stödja den dokumentation som ligger som grund.

I andra scenarion skulle farmakokinetiken kunna spela en mycket större roll vid värdering av nytta/risk-balans för viss användning utanför godkänd indikation. Det mest klassiska exemplet är vid godkännandet av barnindikationer där kinetiken många gånger är avgörande. Barnindikationer baseras ofta till stor del på en extrapolering av effekt- och säkerhetsdata från vuxna via en "exponeringsbrygga". Med en exponeringsbrygga avses att man via kinetikparametrar visar att man får samma koncentrationer i blodet hos barn som i vuxna. Barnindikationer kompliceras många gånger också av att kinetiken ser annorlunda ut i barn jämfört med vuxna och därför blir kinetikdata också utifrån den aspekten en viktig del vid värderingar av annan indikation än den godkända.

Generellt är kinetikdata av stor vikt vid nytta/risk-bedömning av en indikation utanför godkännandet om posologin (dos, doseringsintervall, administrationsväg) är annorlunda jämfört med tidigare godkända indikationer. En frågeställning som kan uppkomma i scenariot med en föreslagen högre dos vid den nya indikationen jämfört vid de tidigare godkända indikationerna är bl a om vi kan använda all tidigare kunskap om interaktioner. I ett scenario med högre dos är det inte ovanligt att nya data behövs för att beskriva risken för läkemedelsinteraktioner även vid den högre dosen. Om användandet innebär ett avsteg vad gäller doseringsintervallet eller administrationsvägen jämfört med godkänd indikation anses kinetikdata vara en del av den grundläggande karakteriseringen

14. Konsekvensanalys avseende förslag om Läkemedelsverkets värdering av nytta-risk för viss användning utanför godkänd indikation

Utgångspunkten för den här diskussionen är att Läkemedelsverket gör en nytta/risk-bedömning av en godkänd läkemedelsprodukt avseende *en icke godkänd indikation* där anledningen till bedömningen *inte är en ansökan från ett läkemedelsföretag eller en utredning av en möjlig säkerhetssignal* kopplat till användning utanför godkänd indikation. Det innebär

att det i grunden finns en komplett utredning och godkännande av en eller flera indikationer där farmaceutisk formulering, administreringssätt, dosering och målpopulation är definierade och följs upp i ett livscykelerspektiv för läkemedlet.

14.1. I vilka sammanhang efterfrågas Läkemedelsverkets nytta/risk-bedömningar för användning utanför godkänd indikation?

Om Läkemedelsverket ska fortsätta göra nytta/risk-bedömningar för viss off label-användning ska det, enligt regeringsuppdraget, göras med utgångspunkt i "Hälso- och sjukvårdens behov av underlag och göra det möjligt att snabbt få information om evidensläget". En gemensam nämnare i skrivelser från LOK, SKL, Läkemedelsförsäkringen och Svenska MS-sällskapet som föregått regeringsuppdraget har varit ett uttryckt behov av denna typ av underlag. Av vikt för Läkemedelsverket har varit att ta reda på om behovet kvarstår eller om förutsättningarna, och därmed eventuellt behoven, förändrats. Denna fråga har ställts till referensgruppen med representanter från Hälso- och sjukvård och andra myndigheter etc. Flera aktörer menar att förutsättningarna har förändrats, bl a i och med att Sveriges regioner i slutet av april 2019 tecknade Landstingens ömsesidiga försäkringsbolags (Löf:s) försäkring för skador orsakade av läkemedelsanvändning utanför godkänd indikation. Försäkringen via Löf förväntas kunna komplettera försäkringsskyddet från Läkemedelsförsäkringen för vissa patientgrupper. Referensgruppen påpekar dock att det kvarstår ett behov i ett antal specifika situationer, t ex likt den för rituximab (där det finns en bred användning utanför godkänd indikation och det sedan kommer ett nytt läkemedel på marknaden som är snarlikt och får aktuell indikation godkänd), där vården kan se behov av Läkemedelsverkets bedömning.

Andra tillfällen kan vara då forskning och utveckling inom ett terapiområde går så fort, att enskilda företag inte hinner göra bekräftande studier för nya indikationer innan utvecklingen och förståelse för nya behandlingsmekanismer har lett till nya behandlingsprinciper. Ett syfte med Läkemedelsverkets värdering av nytta/risk-balansen för viss användning utanför godkänd indikation uppges, framförallt av andra myndigheter, kunna vara att skapa vetenskapligt underlag till kostnadseffektivitetsberäkningar, rekommendationer och prioriteringar. Även om en absolut nytta/risk-bedömning genomförd av Läkemedelsverket skulle bidra med kunskap kring ett läkemedels nytta/risk-balans för en enskild off label-behandling så skulle en utvärdering av vetenskap/evidens enligt den systematik som används för att jämföra olika behandlingar ändå behöva genomföras.

14.2. Hur skulle Läkemedelsverket göra det?

En nytta/risk-bedömning är beroende av sitt sammanhang. Metod och genomförande behöver anpassas till syftet med bedömningen. Om syftet är att resultatet ska ligga till grund för behandlingsrekommendationer och/eller kostnadseffektivitetsberäkningar är det sannolikt en relativ nytta/risk-bedömning som är lämplig snarare än den systematik och krav på underlag som Läkemedelsverket har att förhålla sig till inom det regulatoriska arbetet.

Det är väsentligt att överväga i vilket syfte och hur nytta/risk-balansen ska utföras, för att bedöma vilken metod och systematik som är lämpligast, vilka komponenter som ska ingå, och vilka villkor som i sådana fall kan knytas till bedömningen. Om Läkemedelsverket skulle få uppgiften att genomföra nytta/risk-bedömningar för viss användning utanför godkänd indikation är det exempelvis oklart vem som tar ansvar för de uppgifter som normalt faller på läkemedelsföretaget, såsom uppföljning av användning, etc.

Läkemedelsverket har i dagsläget endast skäl att agera och genomföra särskild värdering av användning utanför godkänd indikation om den misstänks vara förenad med särskilda risker.

Åtgärder som Läkemedelsverket då kan vidta riktar sig mot det ansvariga läkemedelsföretaget/företagen och inte direkt till sjukvården eller förskrivarna. Läkemedelsverket utövar även tillsyn över godkännande av marknadsföring och distribution av läkemedel men inte över om sjukvården agerar i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet.

Med tanke på Läkemedelsverkets roll vid godkännande av läkemedel, utformningen av riktlinjer för vetenskaplig värdering och vetenskapliga rådgivningar inom det regulatoriska arbetet, är det ofrånkomligt att myndigheten också i en bedömning av en läkemedelsanvändning utanför godkänd indikation måste använda liknande kriterier. Om Läkemedelsverket skulle avvika och medverka till en kravsänkning avseende nivån på vetenskaplig evidens vid en off label-bedömning skulle det underminera det regulatoriska systemet, dvs det regelverk som Läkemedelsverket har som uppgift att upprätthålla i egenskap av tillstånds- och tillsynsmyndighet. En nytta/risk-bedömning av viss off label-användning måste vidare kunna nå samma konklusion som en regulatorisk ansökan om ny indikation baserad på samma underlag.

Detta kan illustreras genom resultatet av den nytta/risk-värdering som genomfördes inom pilotprojektet. Om Läkemedelsverket skulle dra slutsatsen att nytta/risk-balansen är positiv skulle det avvika från de krav Läkemedelsverket har att förhålla sig till i godkännandeprocessen och sända budskapet att det inte krävs någon större klinisk prövning. Läkemedelsverket skulle alltså *de facto* ha genomfört en kravsänkning. Kortsiktigt skulle ett sådant ställningstagande kunna innebära ökad tillgänglighet till ytterligare ett behandlingsalternativ. I förlängningen kan det däremot innebära att läkemedel används på svagare vetenskaplig grund. Ytterligare en komplicerande faktor i just det här fallet är att det handlar om ett biologiskt läkemedel för behandling av MS. Biologiska läkemedel och läkemedel vid MS är exempel på sådana produkter som endast kan godkännas i central procedur, dvs ett EU-gemensamt ansökningsförfarande som innefattar alla EU-länder. Det skulle alltså inte gå att få ett godkännande av rituximab vid MS genom en nationell ansökan. Lagstiftaren har därigenom ansett att detta är en sjukdomsgrupp och en typ av läkemedel där man inte vill se skilda nationella beslut. Ett nationellt ställningstagande från Läkemedelsverket angående rituximab vid MS skulle kunna ses som varande i strid med den lagstiftningen.

En viktig diskussion är den kring vilken nivå av vetenskaplig evidens som ska krävas vid en bedömning av nytta-riskbalans för läkemedel använda utanför godkänd indikation. Det finns i fallet för rituximab också en diskussion kring bedömningen av underlaget som grundar sig i olika synsätt vad gäller tillförlitligheten och evidensvärdet i olika typer av data och studiedesign. Delar av läkarprofessionen har argumenterat för att lång erfarenhet av användning tillsammans med evidens från observationella registerstudier erbjuder tillräcklig tillförlitlighet vad gäller evidens för effekt och säkerhet.

14.3. Vilken betydelse skulle ett ställningstagande från Läkemedelsverket få?

Ett ställningstagande från Läkemedelsverket kring nytta/risk-balans för viss läkemedelsanvändning off label är inte utan konsekvenser. Det kan exempelvis komma att betraktas som ett förhandsbesked till företag intresserade av att ansöka om indikationen. En ansökan från ett företag om ny indikation skulle teoretiskt kunna bygga på exakt samma litteraturdata som en nytta/risk-värdering, liknande som den genomförd i pilotprojektet baseras på. Det vore olämpligt om Läkemedelsverket på basen av identiska underlag kommer till skilda slutsatser angående nytta/risk-balansen. Därför är det nödvändigt att

Läkemedelsverket som utgångspunkt gör en bedömning som vilar på samma krav och värderingsgrund som i vår vanliga tillståndsprocess. Om Läkemedelsverket i en värdering liknande den i pilotprojektet skulle komma till den uttalade slutsatsen att nytta/risk-balansen är positiv, så bör det innebära att myndigheten vid en ansökan från ett företag med största sannolikhet också skulle komma till ett positivt beslut. Det ställer därför krav på Läkemedelsverket att beakta denna möjliga konsekvens.

Ett ställningstagande från Läkemedelsverket angående förskrivning utanför godkänd indikation kan också antas påverka användningen av läkemedlet. En bedömning i positiv riktning skulle öka användningen och ett beslut i negativ riktning sannolikt minska användningen. Ett uttalande från Läkemedelsverket i negativ riktning är att förvänta när det finns särskilda säkerhetsproblem förenade med användning utanför godkänd indikation. Denna typ av bedömning sker redan i dag och är inom ramen för myndighetens ansvar. Om ett sådant uttalande istället skulle vara grundat i att en värdering funnit otillräckligt stöd avseende effekt i enlighet med myndighetens normala bedömningskriterier så skulle det kunna ha negativ inverkan på enskilda förskrivares benägenhet att förskriva enligt den fria förskrivningsrätten och enskilda patienters möjligheter att få en önskad behandling. Detta skulle särskilt kunna missgynna t ex patientgrupper med ovanliga sjukdomstillstånd, barn och patienter inom sjukdomsområden där ordination utanför godkänd indikation är särskilt vanlig och ofta nödvändig. För terapiområden och populationer där det saknas godkända läkemedel för adekvat och effektiv behandling kan exempelvis en, av Läkemedelsverket genomförd, bedömning som landar i att underlaget är otillräckligt eller visar negativ nytta/risk-balans - ur ett strikt regulatoriskt perspektiv - innebära att viss behandling undandras patienter trots att den skulle kunna vara förenligt med vetenskap och beprövad erfarenhet i det enskilda fallet.

14.4. När skulle en värdering av nytta/risk-balans vara lämplig att genomföra?

Det är svårt att avgöra när i tid en bedömning av nytta/risk-balans för viss off label-användning ska genomföras. I vissa fall argumenteras att en tidig bedömning krävs innan en off label-användning blir etablerad. Då är dock sannolikheten hög att underlaget som krävs för att genomföra en sådan bedömning är otillräckligt. Alternativet är att genomföra bedömningen när en off label-behandling etablerat sig på bred front och det är mer sannolikt att det finns relevanta publicerade data som kan ligga till grund för en adekvat bedömning.

Om Läkemedelsverket skulle få uppgiften att genomföra nytta/risk-bedömningar av viss off label-användning är det oklart, och en svår bedömning, i vilka situationer det skulle vara rättfärdigat att neka till att genomföra en sådan värdering. Användning utanför godkänd indikation riskerar att inte uppfylla de regulatoriska kraven för en positiv nytta/risk-balans och det är oklart i vilka fall det skulle vara etiskt försvarbart att *inte* göra denna typ av bedömning för Hälso- och sjukvårdens räkning. Om denna uppgift åläggs en myndighet förflyttas i vissa avseenden ansvaret för off label-förskrivningen från den enskilde förskrivaren till myndigheten (att jämföras med systemen i bl a Frankrike och Ungern).

Ytterligare en faktor att beakta är hur länge ett uttalande från Läkemedelsverket bör vara giltigt. En nytta/risk-bedömning är inte något statiskt faktum utan något som hela tiden förändras och behöver omvärderas i takt med att nya data tillkommer. Ett läkemedelsföretag med marknadsföringstillstånd för en produkt är förpliktigat att delge myndigheten all ny information som kan vara av betydelse för nytta/risk-balansen. Ny säkerhetsinformation ska bedömas oavsett om användningen skett på godkänd eller icke godkänd indikation. Problem kan dock uppstå kring hur värderingen av effekt kan hållas aktuell över tid. I exemplet med

pilotprojektet noteras ett flertal pågående kliniska prövningar som kommer att tillföra ny information om behandling med rituximab vid MS inom de närmsta åren.

14.5. Vilka konsekvenser kan Läkemedelsverkets nytta/risk-bedömning av läkemedelsanvändning utanför godkänd indikation få för det regulatoriska regelverket och Läkemedelsverkets roll som myndighet?

Det tar många år att genomföra de tester som krävs för att erhålla ett marknadsföringstillstånd. Det är således en dyr och riskfylld process för företagen och därför är det viktigt att ha med i diskussionen huruvida systematisk off label-användning av läkemedel, där det redan finns godkända alternativ, riskerar att minska incitamenten till att utveckla nya läkemedel. I slutändan skulle minskad forskning och innovation kunna leda till sämre tillgänglighet till nya läkemedel för patienter.

Det finns en, i systemet inneboende, problematik i att det för läkemedelsföretag är mera lönsamt att investera i utveckling i en ny snarlik produkt än att vidareutveckla användningen av en äldre produkt. Detta är baserat på att det inte finns samma möjligheter till ekonomisk vinst om samma utvecklingsprogram genomförs för ett läkemedel för vilket patentet går/gått ut. Denna fråga kan dock inte lösas genom att Läkemedelsverket genomför nytta/risk-bedömningar av viss off label-användning utan kräver istället stimulansåtgärder på hög nivå för att främja sådan utveckling. Denna typ av stimulansåtgärder skulle syfta till att stimulera sådan utveckling där det i dagsläget inte finns incitament för företagen att göra investeringar men där det finns ett behov utifrån ett patient- och Hälso- och sjukvårdsperspektiv. Repurposing är tänkt att fungera som ett sådant initiativ.

Det finns i dagsläget ett högt förtroende för det system som reglerar de nytta/risk-bedömningar som utgör grunden inom den regulatoriska godkännandeprocessen. Om en avvikande måttstock och andra krav på bedömningskriterier för nytta/risk-värdering utarbetas inom ramen för en parallell process finns risk för att förtroendet för myndigheten och dess regulatoriska system skadas. I sammanhanget är det viktigt att återigen understryka att det redan i dagsläget ligger i Läkemedelsverkets uppdrag att utreda om det finns signaler som tyder på *risker* med viss läkemedelsanvändning, oavsett om användningen sker on- eller off label.

Skäl som anförts i dialog med intressenter om varför Läkemedelsverket är den bäst lämpade myndigheten att genomföra nytta/risk-bedömningar av viss förskrivning utanför godkänd indikation är att Läkemedelsverket har tillgång till mer data och information kring läkemedlet och att myndigheten har den kompetens som krävs för ändamålet. Vad gäller tillgång till data har pilotprojektet visat att det krävs ställningstagande kring huruvida den information som Läkemedelsverket har tillgänglig för godkända indikationer bör användas i syfte att värdera nytta/risk-balansen för användning utanför godkänd indikation.

Vissa regler (t ex patentlagstiftningen och bestämmelserna om uppgiftsskydd) ger de forskande företagen incitament att utveckla nya läkemedel. Om Läkemedelsverket använder de skyddade uppgifterna för ett visst läkemedel som underlag i en nytta/risk-värdering av användning utanför godkänd indikation krävs ett principiellt ställningstagande. I ett sådant ställningstagande ligger en potentiell värdekonflikt där Läkemedelsverkets uppgift att, som regulatorisk myndighet, upprätthålla det värde lagstiftaren gett godkännandet står emot Läkemedelsverkets uppgift att tillhandahålla information enligt sitt utredningsansvar. Frågan om Läkemedelsverket ska genomföra nytta/risk-bedömningar vid viss off label-användning är komplex och tillgången till data är en av frågorna som måste tas ställning till. En

läkemedelsmyndighet har, genom sitt uppdrag, i uppgift att granska och värdera data inför godkännande av produkter och indikationer och därmed en särskild kompetens att göra nytta/risk-bedömningar.

15. Läkemedelsverkets rekommendation för fortsatt arbete med nytta/risk-bedömningar utanför godkänd indikation

Separata processer med andra krav på underlag och evidensnivå än de som krävs vid godkännande riskerar skada förtroendet för det regulatoriska godkännandesystemet. Det är tveksamt om den typ av absolut nytta/risk-bedömning som Läkemedelsverket, i sin normala verksamhet, genomför är den bäst lämpade för nytta/risk-bedömning vid viss off label-användning då behovet från Hälso- och sjukvården (och andra myndigheter i någon mån) uttrycks vara en relativ nytta/risk-bedömning som inte sällan är initierat av ekonomiska faktorer som ligger utanför Läkemedelsverkets uppdrag.

Om det ändå övervägs att Läkemedelsverket skulle få i uppdrag att utföra systematiska nytta/risk-bedömningar vid viss off label-användning är ett ställningstagande från beslutsfattare önskvärt kring huruvida det är acceptabelt att avvika från de krav på evidensnivå som vi normalt har att förhålla oss till i vår roll som regulatorisk tillståndsmyndighet. Till skillnad från den här typen av procedur, ingår i det regulatoriska godkännandesystemet också viktiga medel för styrning av läkemedelsanvändning, såsom en kontextskapande produktinformation och möjlighet att ställa krav på uppföljning med avseende på kvalitet, effekt och säkerhet.

Sammanfattningsvis är Läkemedelsverkets rekommendation att i dagsläget inte skapa en separat process och modell särskilt avsedd för nytta/risk-bedömningar av vissa läkemedel använda utanför godkänd indikation. Dock behöver utformningen av underlag för kunskapsstyrning i frågor kring off label-användning sannolikt fortsätta diskuteras och utredas.

Läkemedelsverket kommer att fortsätta verka för en säker och effektiv läkemedelsanvändning, bl a genom att fortsätta utreda potentiella säkerhetsrisker i linje med vårt redan etablerade arbete. Vad gäller säkerhetsfrågor diskriminerar inte Läkemedelsverket mellan användning *inom* och *utanför* godkänd indikation och möjligheten att ta upp behov av särskild nytta/risk-värdering kopplad till misstänkt säkerhetsproblematik kommer även fortsatt att finnas.

16. Definitioner och förkortningar

AR	Assessment report
EMA	European Medicines Agency
HTA	Health Technology Assessment
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
LIF	Läkemedelsindustriföreningen
MAH	Marketing Authorisation Holder, Innehavaren av marknadsföringstillståndet
MS	Multiple Sclerosis
PAR	Public Assessment Report
PSUSA	Single assessment of Periodic Safety Update Report
RA	Rheumatoid Artrit
RCT	Randomised Controlled Trial, Randomiserad Kontrollerad Studie
RMP	Risk Management Plan
RRMS	Relapsing Remitting MS, skovvis förlöpande MS
RTU	Temporary Recommendation for Use
RU	Regeringsuppdrag
SmPC	Summary of Product Characteristics, Produktresumé

17. Referenser

1. Socialstyrelsens Termbank. [Online] <http://termbank.socialstyrelsen.se/showterm.php?ftid=793>.
2. www.lif.se. [Online] <https://www.lif.se/contentassets/81755a21fb7e47298023881d470025d7/skrivelse-160510---kommentar-till-hemstallan-fran-lif.pdf>.
3. Ståndpunkts-PM, Läkemedelsverkets syn på användning av läkemedel utanför det regulatoriska godkännandet, 2016-11-07. [Online] <https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/LV%20kommenterar/Lakemedelsverkets-syn-pa-anvandning-av-lakemedel-utanfor-det-regulatoriska-godkannandet-2016-11-07.pdf>.
4. www.Lakemedelsverket.se. [Online] <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2012/Lakemedelsverket-position-avseende-Lucentis-och-Avastin/>.
5. www.Lakemedelsverket.se. [Online] <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2012/Anvandning-av-misoprostol-for-forlossningsinduktion/>.
6. www.Lakemedelsverket.se. [Online] https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/Info_fr_LV_2009-1.pdf.
7. www.Lakemedelsverket.se. [Online] https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Somnstormingar_hos_barn.pdf.

8. **Weda M, Hoebert J, Vervloet M, Molto Puigmarti C, Damen N, Marchange S, et al.** Study on off-label use of medicinal products in the European Union. Brussels: European Union; 2017. [Online]
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_.
9. www.smer.se. *Etiska bedomningar i granslandet mellan halso och sjukvard och forskning*. [Online] <http://www.smer.se/rapporter/etiska-bedomningar-i-granslandet-mellan-halso-och-sjukvard-och-forskning/>.
10. European Society of Cardiology. Recommendations for Guidelines Production. [Online]
https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/ESC%20Guidelines%20for%20Guidelines%20Update%202010.pdf.
11. **Sarac, et al.** A Comprehensive Approach to Benefit–Risk Assessment in Drug Development. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2012, Vol. 111, ss. 65–72.
12. **Tjelle TE, Rose C, Ohm IK, Pike E, Håheim, LL, Bidonde J, Fretheim A, Juvet LK.** *Disease-modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis, including rituximab. Health Technology Assessment*. Folkehelseinstituttet. Oslo : u.n., 2019.
13. *Läkartidningen*. 2019, Vol. 42.
14. **Lenk C, Duttge G.** Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2014, Vol. 10:537–546.
15. **Olsson M, et al.** *Acta Paediatr*. Sep, 2011, Vol. 100, 9:1272-5.
16. **Kimland E, et al.** *Acta Paediatr*. Jul, 2012, Vol. 101, 7:772-8.
17. **Saiyed MM, et al.** *J Clin Pharm Ther*. Jun, 2017, Vol. 42, 3:251-258.
18. **Hauser, S. L., et al.** B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008, Vol. 358, 7:676-688.
19. **Berntsson SG, et al.** *Acta Neurol Scand*. Oct, 2018, Vol. 138, 4:327-331.
20. **Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS.** Evidence based medicine: what it is and what it isn't. . *BMJ*. 312, 1996, ss. 71-2.

18. Bilagor

18.1. Bilaga 1 - rapport "Rituximab in multiple sclerosis" - pilotprojekt



approval • authorization • clinical trials • communication • competence • cosmetics •
detection • devices • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation •
health economics • herbal • homeopathic • information • inspection laboratory • ana-
lysis • market surveillance • medicinal products • medical devices • narcotics • public
health • quality • registration • regulations • reliability • risk/benefit • safety • scientific •
standardisation • transparency • vigilance • approval • automation • clinical trials •

Adress: LäkeMedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala
Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42
Telefon: 018-17 46 00 Fax: 018-54 85 66
E-post: registrator@mpa.se
Internet: www.lakemedelsverket.se