

Stegvist godkännande och införande av nya läkemedel

NLS-projekt 6.6

Delrapport från Läkemedelsverket

2014-06-11

Innehåll

1. Sammanfattande rekommendationer	3
2. Uppdraget	5
2.1. Tolkning av uppdraget	5
3. Samråd.....	5
3.1. Projektorganisation.....	6
3.2. Arbetets upplägg och genomförande hittills	7
Förkortningar.....	8
Sammanfattning	9
4. Bakgrund	11
4.1. Önskat läge	11
5. Redovisning av uppdraget.....	11
5.1. Definition	11
5.2. NEWDIGS-samarbetet.....	12
5.3. Möjligheter och utmaningar med stegvist godkännande.....	14
5.4. Nulägesbeskrivning	17
5.4.1. Regulatoriska förutsättningar	17
5.4.1.1. Existerande regulatoriska processer för snabbare godkännande.....	18
5.4.1.2. Nya ”godkännandevägar” och godkännandevägar under framväxt	21
5.4.1.3. ”Compassionate use”/licensförskrivning	24
5.4.2. Vetenskaplig rådgivning	26
5.4.2.1. Parallell rådgivning från regulatoriska myndigheter i olika länder.....	26
5.4.2.2. Parallell rådgivning från olika myndigheter i samma land	26
5.4.3. Initiativ för strukturerad uppföljning av effekt och säkerhet i klinisk praxis.....	27
5.5. Prissättning/läkemedelsförmåner	30
5.5.1 Villkorade förmånsbeslut/risk-delning - exempel från några länder	38
Appendix 1	41
Appendix 2 -	52

1. Sammanfattande rekommendationer

Konklusioner

Stegvist godkännande syftar till att förbättra möjligheten för patienterna med mest uttalade medicinska behov att få tillgång till nya läkemedel. Konceptet bygger vidare på en rad tidigare regulatoriska ”early access”- initiativ.

Stegvist godkännande kan ses som synonymt med Adaptive Licensing (AL), Staggered approval, och Medicines Adaptive Pathways to Patients (MAPPs). AL har definierats (se Eichler et al) men definitionen fångar inte hela konceptet Stegvist godkännande.

Viktiga komponenter i konceptet Stegvist godkännande är:

- återkommande gemensamma regulatoriska och hälsoekonomiska **vetenskapliga rådgivningar** till industrin med möjlighet för flera aktörer att delta;
- **strukturerad uppföljning** och utvärdering av effekt och säkerhet i klinisk praxis som bygger på *ordnat införande* och genererar data (i exempelvis kvalitetsregister) som är användbara regulatoriskt och hälsoekonomiskt;

Konceptet bör lämpligen vara förenat med en **flexibel prismodell** med möjlighet att anpassa priset för att skapa incitament och förbättrad kostnadseffektivitet.

Internationellt är det några länder och regioner som bidragit till utvecklingen av Stegvist godkännande och kan ses som ledande internationella exempel. Dessa är Singapore, Kanada, USA och Europa/EMA. Det finns ett etablerat nätverk, NEWDIGS, för samverkan mellan dessa aktörer. Inga av dessa länder eller regioner anser sig i dagsläget ha implementerat konceptet men olika mer eller mindre framgångsrika ”early access”- modeller är i bruk. Perspektiven på vad konceptet medför för förändringar är färgade av skillnader i bl.a. region och kontext.

- Inom EMA anses det för närvarande inte att det krävs några förändringar i det regulatoriska regelverket för att möjliggöra Stegvist godkännande/AL och EMA har nu under våren öppnat upp en pilotverksamhet för AL.
- Konceptet med Stegvist godkännande är i god överensstämmelse med det livscykelbegrepp för läkemedel som Läkemedelsverket arbetar efter. Det finns också ett tilltagande intresse bland de ledande länderna för strukturerad uppföljning av nya läkemedel i enlighet med AL.

Viktiga utvecklingsbehov som identifierats för Stegvist godkännande är:

- Formerna och ansvarsfördelningen för den vetenskapliga rådgivningen behöver utvecklas. Vidareutveckling av nära och tidig samverkan mellan myndigheter, sjukvård, ”betalare” och patienter.

- Den regulatoriska nyttan och erfarenheterna av systematisk och strukturerad uppföljning är begränsad och behöver utvecklas och samordnas med ordnat införande.
- En flexibel prismodell. Internationella försök av speciellt intresse görs t.ex. i Frankrike, Italien och i Nederländerna.

I uppdraget ingår att bedöma vad en process med Stegvis godkännande har för några för- och nackdelar. En sammanfattande bedömning av nytta/risk kan se olika ut för olika aktörer framför allt på grund av skillnader i uppfattningar om vad konceptet innebär. Då EMA nu har inlett en pilotverksamhet bedöms det som fördelaktigt att gå vidare med projektet och driva kunskapen om konceptet vidare mot en nationell position. Inga egentliga konflikter med processen för ordnat införande har identifierats så långt, men frågan behöver penetreras ytterligare inför slutrapporten.

En möjlig väg att utveckla en nationell position kan vara:

- att närmare beskriva Sveriges styrkor och svagheter gällande utveckling och implementering av konceptet. En sådan utveckling görs lämpligen i ett internationellt samarbete;
- att tidigt inkludera landsting/regioner, sjukvård och akademi vid introduktion av läkemedel inom ramen för stegvis godkännande i Sverige.
- att LV och TLV aktivt deltar i EMAs pilotverksamhet, som kommer att sätta normerna för den vetenskapliga rådgivningen;
- att fortsätta att utveckla infrastrukturen för den strukturerade uppföljningen av nyintroducerade läkemedel i klinisk praxis, hur data ska samlas in/register ska byggas för att motsvara EMAs behov och önskemål och påverka utvecklingen mot en lösning som tillvaratar svenska behov och intressen; samt
- att knyta an till de arbeten som pågår med kostnadskontroll och värdebaserad användning.

2. Uppdraget

Läkemedelsverket har i regleringsbrevet för 2014 (S2012/4488/FS), (S2013/9047/SAM (delvis)) fått i uppdrag att, i samråd med Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), studera olika internationella initiativ och processer för att stegvis godkänna och prissätta nya läkemedel och vad en sådan process har för några för- och nackdelar. Dessutom kommer projektet att drivas i nära dialog med SKL och NLS delaktivitet 6.1, Ordnat införande. I uppdraget ingår även att överväga en gemensam nationell position och föreslå åtgärder som bidrar till att processen utvecklas och bedöma om den är förenlig med det europeiska regulatoriska systemet eller om anpassningar krävs. Vidare ska myndigheten analysera hur stegvist godkännande kan komma att påverka processen för ordnat införande av läkemedel.

Uppdraget ska enligt regleringsbrev (beslutat 19 december 2013) slutredovisas till Regeringskansliet (Socialdepartementet) senast den 15 december 2014. En delredovisning ska lämnas till Regeringskansliet (Socialdepartementet) senast den 15 juni 2014.

2.1. Tolkning av uppdraget

Som uppdraget tolkas är denna delredovisning som överlämnas till Regeringskansliet (Socialdepartementet) i juni 2014 en översikt av olika internationella initiativ och processer för att stegvis godkänna och prissätta nya läkemedel samt möjligheter och risker med att införa ett stegvist godkännande och hur arbetet har bedrivits.

Slutrapporten, som ska redovisas i december 2014, kommer att belysa möjligheten till en gemensam nationell position för stegvist godkännande och införande av nya läkemedel samt föreslå åtgärder för att utveckla processen, hur det kan komma att påverka processen för ordnat införande av läkemedel och om den är förenlig med det europeiska regulatoriska systemet eller om anpassningar krävs.

Det ligger inte i uppdraget att genomföra pilotstudier.

3. Samråd

Löpande kontakt med TLV, SKL och Stockholms läns landsting.

En bred samverkan har eftersträvat i sammansättningen av projekt- och referensgrupp och i projektarbetet.

3.1. Projektorganisation

Läkemedelsverket leder projektet (projektgrupp) och rapporterar till projektets styrgrupp och till CBL-kansliet. Projektbeställare är Madeleine Wallding och Bengt Wittgren.

Projektgruppen arbetar i samråd med projektgrupp vid TLV. Projektet sker i samarbete med referensgruppen.

Styrgrupp

Styrgruppen tar ställning till projektplanen, den preliminära och den slutgiltiga projektrapporten efter ordinarie kvalitetssäkring. Styrgruppen informeras om projektets aktiviteter och tar inriktningsbeslut. Inom ramen för styrgruppens ansvarsområde ligger även den övergripande myndighetssamordningen.

Madeleine Wallding, Direktör CBL, LV, ordförande, projektbeställare

Bengt Wittgren, Direktör Utveckling, LV, operativ beställare

Gert Ragnarsson, Enhetschef Vetenskapligt stöd och Senior vetenskaplig rådgivare, LV

Niklas Hedberg, Avdelningschef, TLV

Magnus Thyberg, Enhetschef läkemedelsenheten, SLL

Lennart Iselius, Hälso- och sjukvårdsdirektör, Västmanlandsläns landsting.

Maria Landgren, Läkemedelschef, region Skåne

Projektgrupp

Projektgruppen utgör den arbetsgrupp som driver arbetet framåt, koordinerar alla involverade parter och administrerar styr/projekt/referensgrupp och ansvarar för att ta fram rapportförslag. Projektgruppen har återkommande avstämningar och vid behov även längre möten och arbetsinternat.

Bror Jonzon, LV, Ämnesområdesansvarig farmakoterapi, (projektledare)

Tomas Salmonson, LV, Senior vetenskaplig rådgivare

Nils Feltelius, LV, Nationell strateg

Projektkoordinator (vakant)

Anders Ekedahl, LV, Senior forskare

Ann-Sofie Glans-Assargård, LV, Kommunikationsansvarig, ad hoc

Linda Nylander, LV, Verksjurist, ad hoc

Wing Cheng, Kontaktperson för TLVs arbetsgrupp: Arbetet utförs i samråd med TLV.

Sven-Åke Lööv, Kontaktperson för SLL

Sofie Alverlind, Kontaktperson för SKL NLS 6,1

Referensgrupp

Referensgruppen utgör projektgruppens bollplank som grupp eller enskilt. Enskilda medlemmar i gruppen eller delar av gruppen kan också engageras för utvalda delprojekt/frågor.

Gunilla Thörnwall-Bergendahl, SKL

Karolina Antonov, LIF

Ann Einerth, TLV

Maarten Sengers, SoS

Ellen Vinge, LOK

Ingela Jersenius, Patientnämnden

Roger Henriksson, SLL

Christer Backman, LV, EU-koordinator

Christin Olofsson, LV, Regulatorisk procedursamordnare

Bertil Jonsson, LV, Terapiområdes ansvarig

3.2. Arbetets upplägg och genomförande hittills

Utöver litteratursökning och information på regulatoriska myndigheters hemsidor, har LV tagit initiativ till en workshop med de länder som ingår i NEWDIGS-samarbetet där deltagarna ombads också att besvara en enkät. I samband med uppstartsmöte med projekt- och referensgrupp i april genomfördes även en workshop om stegvist godkännande.

Förkortningar

AA	Accelerated Access
AEG	Additional Evidence Generation
AL	Adaptive licensing
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	autorisation temporaire d'utilisation
CED	Coverage with Evidence Development
CEPS	Commitee Economique de Produits de Santé
CHMP	EMAs Committee for Medicinal Products for Human Use
CMA	Conditional Marketing Authorisation
CMS	Centers for Medicare and Medicaid
CU	Compassionate Use
FDA	Food and Drug Administration, USA
EAMS	Early Access-Scheme
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Reports
EUnetHTA	the European Network for Health Technology Assessment
LV	Läkemedelsverket
MHRA	Medicines and Health Regulatory Agency, UK
HTA	Health Technology Assessment
MAPPs	Medicines Adaptive Pathways to Patients
MIT	Massachussets Institute of Technology
NEWDIGS	New Drug Paradigms
NIH	National Institute of Health
NLS	Nationella LäkemedelsStrategin
NME	New Molecular Entity
OIR	Only In Research
PASS	Post Authorisation Safety Study
PAES	Post Authorisation Effectiveness Study
PIM	Promising Innovative Medicines
SKL	Sverige Kommuner och Landsting
SMR	Service Médical Rendu
SPC	Summary of Product Characteristics
TLV	Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket

Sammanfattning

Det finns ett brett samförstånd bland hälso- och sjukvårdsintressenter att det behöver göras mer för att möjliggöra att patienter med ej tillgodosedda, medicinska behov får tillgång till nya och innovativa läkemedel med så liten fördröjning som möjligt. Med start under senare delen av 1980-talet/ början av 1990-talet har myndigheter, och senare även betalningsansvariga, implementerat olika vägar eller tagit olika initiativ för att möjliggöra en tidigare tillgång till nya innovativa läkemedel.

Vid genomförandet av uppdraget har bl.a. ett internationellt rundabordsmöte initierats och genomförts, med syfte att etablera en dialog kring fokus på erfarenheter och kunskaper om stegvist godkännande, potentiella möjligheter och utmaningar som finns inom konceptet och eventuella samverkans möjligheter.

”Stegvist godkännande” är en term för och översättning av det koncept som på engelska har döpts till ”Adaptive licensing” (AL). Syftet med AL-konceptet är just att möjliggöra att nya innovativa läkemedel snabbare kan tillhandahållas till patienter med sjukdomar och tillstånd där det saknas adekvat behandling eller där ny terapi erbjuder väsentliga fördelar med avseende på effekt och/eller säkerhet. AL-konceptet har framför allt sin klangbotten i de förhållanden som finns i USA, medan situationen i EU-länderna/EMA (inkl. Sverige) är delvis annorlunda.

AL-konceptet är en av flera ansatser för att möjliggöra en snabbare tillgång till nya innovativa läkemedel och består av flera viktiga komponenter (se nedan under Definition). Av speciell vikt är återkommande gemensamma regulatoriska och hälsoekonomiska **vetenskapliga rådgivningar, olika processer för snabbare godkännande för nya läkemedel** samt en **strukturerad uppföljning** av effekt och säkerhet i klinisk praxis och möjligheter till successiv utökning av godkända indikationer. Sannolikt behövs också en process som gör att detta kopplas samman med en **dynamisk prismodell** med möjlighet till justering av priset efterhand baserat på ökad kunskap om kostnadseffektivitet.

Samtliga benämningar för konceptet har sina tillkortakommanden och fångar inte hela konceptet. T.ex. leder ”stegvist godkännande” lätt tankarna till att konceptet enbart handlar om en successiv breddning och utökning av godkända indikationer/indikationsområdet för nya läkemedel, något som inte är nytt utan en normal process inom det regulatoriska regelverket.

Konceptet förutsätter ett samarbete mellan alla olika parter som slutligen påverkar patienternas tillgång till behandling (företag, regulatoriska myndigheter, HTA-organisationer som tar förmånsgrundande beslut, sjukvården, betalningsansvariga, de organisationer som utfärdar kliniska behandlingsrekommendationer samt patientorganisationer) och att alla parter bör vara med redan i ett tidigt stadium.

Vetenskaplig rådgivning från regulatoriska myndigheter är en redan etablerad verksamhet i flera EU-länder (inkl. Sverige) och gemensam samordnad rådgivning från regulatorisk myndighet (LV) och HTA-organisation (TLV) är också en redan etablerad verksamhet i

Sverige. Det finns med andra ord en struktur att bygga vidare på för denna del av konceptet stegvist godkännande.

Inom såväl EU/EMA och andra länder som medverkar i det s.k. NEWDIGS-samarbetet finns sedan tidigare flera olika processer för en snabbare handläggning av godkännande för nya läkemedel som möter ej tillgodosedda medicinska behov.

Erfarenheterna är dock mycket begränsade av systematiska och strukturerade uppföljningar och infrastrukturen behöver utvecklas för att snabbare öka kunskapen och minska osäkerheten om nytta/risk-balansen och ge underlag för hälsoekonomiska kostnadseffektivitetsberäkningar vid behandling med nya innovativa läkemedel i ”real-life”.

Likaså behöver relevanta prismodeller identifieras och utvecklas.

De överordnade besluten om att utveckla och försöka införa stegvist godkännande har redan tidigare tagits inom EU/EMA. Sverige kan knappast inta en position som avviker från EU/EMA och därför handlar bedömningen om de utmaningar och möjligheter som måste hanteras för att förhålla sig till dessa intentioner, såsom att t.ex. prissättning och prismodeller varierar mellan olika länder, samt förutsättningarna för en systematisk och strukturerad uppföljning av klinisk effekt och risker med nya läkemedel.

Stegvist godkännande är i god överensstämmelse med det övergripande livscykelperspektiv för läkemedel som LäkeMedelsverket arbetar efter, från utveckling, tillstånd för marknadsföring, tillsyn, säkerhetsuppföljning, ändringar till avregistrering. Ofta ingår i denna livscykel en stegvis breddning av indikationsområden över tid. Konceptet med stegvist godkännande syftar till att ge en mer strukturerad process och samarbete mellan olika parter för godkännande, uppföljning, ersättning och kontrollerad användning.

4. Bakgrund

4.1. Önskat läge

Det ideala vore att godkännandebeslut kommer samtidigt med förmånsgrundande beslut och förskrivningsbeslut för att ge patienterna med mest uttalade medicinska behov tidig tillgång till lovande läkemedel som uppfyller ”unmet medical needs”; att relevanta feedback-system finns för att ge myndigheter, betalningsansvariga, vårdgivare och patienter bättre underlag för en fortlöpande nytta/risk-bedömning av nyintroducerade läkemedel och fortlöpande öka kunskapen om den bästa användningen av produkten.

5. Redovisning av uppdraget

5.1. Definition

Adaptive licensing (AL) har av Eichler och medarbetare definierats som *“a prospectively planned, adaptive approach to regulation of drugs and biologics. Through iterative phases of evidence gathering to reduce uncertainties followed by regulatory evaluation and license adaption, AL seeks to maximize the positive impact of new drugs on public health by balancing timely access for patients with the need to assess and provide adequate evolving information on benefits and harms so that better-informed patient-care decisions can be made”*¹.

Begreppen ”adaptive licensing”, ”medicines adaptive pathways (MAPs)”, ”progressive licensing” och ”staggered approval” har använts omväxlande för att beskriva samma koncept. Begreppen är utbytbara och motsvarar det som vi nedan benämner ”stegvist godkännande”.

Viktiga grundläggande komponenter inom konceptet är:

- Återkommande gemensamma regulatoriska och hälsoekonomiska **vetenskapliga rådgivningar** med möjlighet för flera aktörer att delta.
- **Strukturerad uppföljning** av effekt och säkerhet i klinisk praxis som bygger på *ordnat införande* och genererar data (i exempelvis kvalitetsregister) som är användbara regulatoriskt och hälsoekonomiskt.
- En **flexibel prismodell** med möjlighet att anpassa priset för att skapa incitament och förbättrad kostnadseffektivitet.

Det är viktigt att slå fast att konceptet med stegvist godkännande är att möjliggöra en snabb och adekvat tillgång till nya och innovativa läkemedel utan att sänka de krav som ställs på nytta/risk-bedömning, samt att det befintliga regulatoriska regelverket möjliggör redan idag ett stegvist godkännande av nya läkemedel i Sverige och EU.

¹ Eichler HG et al. Adaptive licensing: Taking the next step in the evolution of drug approval. Clin Pharmacol. Ther 2012; 91: 426-37

5.2. NEWDIGS-samarbetet

The MIT Center for BioMedical Innovation grundades 2005 för att försöka undanröja viktiga hinder för utvecklingen och implementeringen av biomedicinska innovationer. Det s.k. NEWDIGS-konsortiet, som är ett nätverk mellan olika aktörer och inkluderar industri, representanter för regulatoriska myndigheter i USA, Europa, Singapore och Kanada, betalningsansvariga och HTA representanter, patienter och akademiska forskare från MIT, Harvard och andra ledande universitet, startades i maj 2009. NEWDIGS grundades baserat på insikten att det krävs fundamentala förändringar av den nuvarande forskningen och utvecklingen av läkemedel för att korta utvecklingstiden, reducera utvecklingskostnaderna och riskerna för innovationer samt att öka förmågan att utveckla högkvalitativa och verkligt innovativa produkter som möter ej tillgodosedda medicinska behov².

I en serie intervjuer med nyckelaktörer identifierades också behovet av bättre information om nytta/risk och relativ effektivitet av nya behandlingar för att möjliggöra bättre beslutsfattande; bättre tillgång till och bättre ekonomiska förutsättningar för de nya behandlingarna samt effektivare sätt att säkra att utvecklingen fokuseras på ”unmet medical needs” (istället för ”me too”-produkter). Samtidigt har insikten vuxit hos de stora företagens beslutsfattare att vissa data tillför ett större värde för ett företag när de delas med andra och används som byggstenar i en kollektiv kunskapsökning istället för att ses som företagshemligheter.

Många aktörer är medvetna om behovet av förändringar och många steg har gjorts av olika aktörer, men mycket av utvecklingen har varit fragmenterade i ”stuprör” och det har inte funnits någon systematisk kunskapsinhämtning från de olika initiativen. Samtidigt har den ökande medvetenheten om potentialen och värdet i observationsdata från den kliniska vardagen för att öka kunskapen om nytta/risk och effectiveness i ”real life”. NEWDIGS startades för att tillhandahålla en universitetsbaserad ”säker hamn” för att katalysera de förändringar som krävs för utvecklingen av terapeutiska produktinnovationer i hälso- och sjukvården.

I en intressentanalys har nyckelfrågor för de olika huvudintressenterna lyfts fram:

- *betalningsansvariga* (bättre data på relativ effektivitet/kostnadseffektivitet);
- *regulatoriska myndigheter* (gapet har ökat mellan å ena sidan framstegen i forskningen och produktstrategier och å andra sidan uppfattningen om myndigheters bristande anpassning till och långsamma agerande med riktlinjer för läkemedelsutvecklingen och har skapat osäkerhet hos forskande företagen och hämmat innovationstakten);
- *vårdgivare* (komplexiteten ökar med avseende på diagnostik och nya behandlingar, men verktygen för att hantera komplexiteten släpar efter. Läkarna kommer att behöva mer och bättre beslutsstöd som är knutna till patientens genetiska och molekylära profil för att utnyttja utvecklingen mot ”personalized medicine”. Vårdgivarna har dessutom värdefulla medicinska data som behöver samlas in med IT);
- *patienterna* (har ofta otillräcklig kunskap om nytta/risk med de nya läkemedlen - biverkningar och läkemedelsinteraktioner samt information som hjälper dem att förstå

² <http://cbi.mit.edu/wp-content/uploads/2011/03/MIT-NewDigs-White-Paper-201001181.pdf>

och bedöma relationen mellan nytta/risk. Eftersom patienter >65 år i genomsnitt använder många läkemedel (5-10) behövs bättre hjälpmedel för att hantera läkemedel och läkemedelsinteraktioner. Patientorganisationer uppger att patienter med ovanliga sjukdomar känner sig ”övergivna” då de stora företagen satsar på produkter med stor marknad).

I flera länder/regioner, Europa (EMA och UK), Canada, USA och Singapore, har olika initiativ tagits för ett livscykelbaserat, stegvist godkännandeförfarande dvs. en anpassning av godkännandepolicier som krävs enligt NEWDIGS-analysen. Registreringsmyndigheterna i dessa länder/regioner deltar i NEWDIGS-samarbetet. Intressenterna som är involverade i NEWDIGS-samarbetet träffas i workshops en gång per kvartal. Den senaste NEWDIGS-workshopen ägde rum i London i april 2014 (agenda se Appendix 1). I samband med denna tog LV initiativ till ett uppföljningsmöte med de andra registreringsmyndigheterna (Health Canada, HSA Singapore, FDA, EMA). Inför mötet skickades en enkät till deltagarna med tre frågor. De frågor vi bad dem ta ställning till var

1 Hur långt har ni nått i implementeringen av AL i ert land/region?

2 Vilka, anser ni, är de viktigaste hindren som finns för en utveckling mot AL? samt

3 Finns det några initiativ eller aktiviteter som har varit särskilt viktiga för att underlätta utvecklingen och implementeringen av AL hittills?

Svaren på enkäten visar att det framför allt finns ett flertal hinder och utmaningar som måste hanteras för att AL-konceptet ska kunna implementeras. De som är största hindret är hur den strukturerade uppföljningen ska organiseras för att leverera data med tillräcklig kvalitet. Infrastrukturen för den strukturerade uppföljningen saknas eller brister och slutanvändarna (inkl. patienterna själva) är inte förberedda på och hur de ska bidra/medverka med data; strukturen/marknaden är fragmentiserad och de medverkande institutionerna har inte tillräckliga resurser för att leverera data med tillräcklig kvalitet för det regulatoriska behovet. Ansvars-, finansierings- och transparensfrågorna är inte lösta.

Andra hinder är att AL-konceptet har missuppfattats, att det kan vara svårt att avgöra vilka produkter som lämpar sig för en AL-process och vilken osäkerhet som är rimlig och/eller vilken balans i nytta/risk-bedömningen som är relevant för resp. enskild produkt.

Flera av nyckelaktörerna har en avvaktande inställning till AL-konceptet; det finns en osäkerhet hos läkemedelsindustrin om vilka konsekvenser AL-konceptet medför och det finns f.n. få incitament för myndigheter och betalningsansvariga.

Det finns olika legala hinder som kan variera mellan länderna/regionerna. I USA saknas f.n. mekanismer för att undvika ”off label”- användning när en produkt väl har fått ett godkännande (dvs. en allt eller intet-situation).

Inkomna svar på enkätfrågorna finns i sin helhet i Appendix 1.

5.3. Möjligheter och utmaningar med stegvist godkännande

Konceptet med stegvist godkännande förutsätter en samverkan både mellan flera aktörer som är länkade till den regulatoriska utvecklingen av en produkt, HTA-organisation(er), betalningsansvariga, sjukvården/akademien och patienter. Beskrivningar av konceptet har i första hand belyst perspektiven för myndigheter, betalare och läkemedelsbolag. Det är emellertid extra viktigt att säkerställa även patienternas och hälso- och sjukvårdens perspektiv.

Möjligheter och utmaningar med ”Stegvist godkännande och införande av nya läkemedel” bearbetades därför i en workshop den 10 april i Stockholm med deltagare från projektgrupp och referensgrupp (se Appendix 2 - lista med deltagare och program).

Konceptet ger möjlighet för de involverade aktörerna (läkemedelsbolag, myndigheter, betalare, sjukvård/akademi och patienter) att interagera redan från start av utvecklingsfasen av ett nytt läkemedel. Återkommande gemensamma regulatoriska och hälsoekonomiska **vetenskapliga rådgivningar** där flera aktörer kan delta ger möjlighet till samordningsvinster med kortare utvecklingstid, lägre utvecklingskostnader, bredare förankring om läkemedlets (kommande) plats i behandlingen, högre datakvalitet och data från ”rätt” patientpopulation samt skapa tydlighet för en regulatorisk och hälsoekonomisk strategi för produkten. Tydlighet om vilka frågor som olika intressenter vill se besvarade skapar förutsägbarhet vilket är en faktor som påverkar industrins investeringsvilja.

Samtidigt ges möjlighet till planering i samverkan med förskrivare och patientföreträdare hur den **strukturerade uppföljningen** av effekt och säkerhet ska genomföras när (om) läkemedlet kommer ut i klinisk användning. Landsting/regioner/betalningsansvariga ges också möjlighet att tidigare förbereda sig och bygga upp nödvändiga resurser för införandet av nya läkemedelsterapier inklusive rekommendationer och plats i terapin. Ordnat införande och strukturerad uppföljning med välutvecklade övervakningsrutiner, t.ex. kvalitetsregister, gynnar också innovation och klinisk forskning.

En stor utmaning är hur infrastrukturen för den strukturerade uppföljningen ska hanteras. NLS-utredningarna 6.1. och 6.2. - Ordnat införande - visar på möjligheterna med kvalitetsregister. Endast ett fåtal av dagens kvalitetsregister är fokuserade på att följa läkemedelsbehandling över längre tid. För sjukdomar och tillstånd där det hittills har saknats behandlingsalternativ behöver nya kvalitetsregister byggas och/eller möjlighet att ”tanka av” data ur de patientjournalssystem som används. Införandet av strukturerad uppföljning kan emellertid stimulera till utveckling av likvärdiga indikatorer för uppföljning. Frågor som behöver lösas är hur patientsäkerheten/skyddet och patientintegriteten ska/kan hanteras, vilka incitament/hur motivera kliniker att medverka; hur datakvaliteten ska säkras, spårbarheten i data, hur datainsamlingen ska gå till, vilka som kan leverera data, vem/vilka ska ha tillgång till data, vem som ska ha ansvaret för data och register samt finansieringen. För den strukturerade uppföljningen av behandling vid sällsynta eller extremt sällsynta sjukdomstillstånd kan det dessutom komma att krävas register med data från patienter i flera länder, t.ex. genom en samverkan mellan de nordiska länderna. Andra utmaningar som behöver

hanteras är t.ex. konkurrensneutralitet och hur kunskapen från misslyckanden i läkemedelsutvecklingen ska hanteras.

Samordning av uppföljningskrav förbättrar möjligheten att dokumentera och värdera läkemedlet i klinisk praxis och skapar ytterligare underlag för bedömning av kostnads-effektivitet och adekvat prissättning. Ur ett nationellt perspektiv kan en potentiell koppling till ordnat införande medföra att samhället/sjukvården/patienter snabbare får en bättre bild av läkemedlets värde i förhållande till alternativa behandlingar inom svensk sjukvård och att prissättning och förmånsbeslut baseras på ett bättre beslutsunderlag.

Sammanfattning av möjligheter och utmaningar för intressenter i projektgrupp NLS 6.6.

Intressent	Fördelar	Utmaningar/Risker
<p>Patienter</p>	<p>Tidigare tillgång, tidigare utökning av indikationsområde</p> <p>Medverkan och inflytande på värdering av läkemedel och prissättning</p>	<p>Patientintegritet, patientsäkerhet</p> <p>Strukturerad uppföljning och utvärdering - hur säkra data (insamling, kvalitet, säkerhet samt vem som ska ha tillgång till data), ansvar och finansiering</p>
<p>Sjukvård</p>	<p>Tidigare tillgång, tidigare och bättre kunskap om relativ effektivitet och kostnads-effektivitet, bredare förankring av medlens plats i terapin, utveckling av likvärdiga indikatorer för uppföljning</p> <p>Utveckling av flernationellt samarbete för behandling och uppföljning av sällsynta sjukdomar</p>	<p>Strukturerad uppföljning och utvärdering - inte realistiskt att skapa kvalitetsregister för alla sjukdomar, hur motivera kliniker/sjukvård att delta i strukturerad uppföljning/ leverera data</p> <p>Utveckling av flernationellt samarbete för behandling och uppföljning av sällsynta sjukdomar</p>
<p>Betalningsansvariga</p>	<p>Tidigare och bättre kunskap om relativ effektivitet och kostnadseffektivitet, tidig kunskap, tid att bygga upp nödvändiga resurser för ordnat införande, bredare förankring av medlens plats i terapin</p> <p>Bättre underlag för budgetering, kostnader</p>	<p>Kostnadsökningar,</p> <p>Strukturerad uppföljning och utvärdering - hur säkra data (insamling, kvalitet, säkerhet samt vem som ska ha tillgång till data), ansvar och finansiering</p> <p>Utveckling av flernationellt samarbete för behandling och uppföljning av sällsynta sjukdomar</p> <p>Komplicerade prismodeller</p>

Akademi/forskning	<p>Strukturerad uppföljning och kvalitetsregister genererar data som kan användas i forskning för bättre dokumentering av medlens effekter och risker,</p> <p>bredare förankring av medlens plats i terapin, utveckling av likvärdiga indikatorer för uppföljning</p> <p>Utveckling av flernationellt samarbete för behandling och uppföljning av sällsynta sjukdomar</p>	<p>Strukturerad uppföljning och utvärdering - hur säkra data (insamling, kvalitet, säkerhet samt vem som ska ha tillgång till data), ansvar och finansiering</p> <p>Utveckling av flernationellt samarbete för behandling och uppföljning av sällsynta sjukdomar</p>
Regulatoriska myndigheter	<p>Tidigare och bättre kunskap och dokumentering av medlens effekter och risker,</p> <p>bättre och snabbare kunskap om relativ effektivitet och kostnadseffektivitet, utveckling av likvärdiga indikatorer för uppföljning</p> <p>Utveckling av flernationellt samarbete för behandling och uppföljning av sällsynta sjukdomar</p>	<p>Strukturerad uppföljning och utvärdering - hur säkra data (insamling, kvalitet, säkerhet samt vem som ska ha tillgång till data), ansvar och finansiering</p> <p>Utveckling av flernationellt samarbete för behandling och uppföljning av sällsynta sjukdomar</p> <p>Ökad belastning</p>
HTA-organisationer	<p>Tidigare och bättre kunskap om relativ effektivitet och kostnadseffektivitet och bättre underlag för prissättning</p>	<p>Strukturerad uppföljning och utvärdering - hur säkra data (insamling, kvalitet, säkerhet samt vem som ska ha tillgång till data), ansvar och finansiering</p> <p>Ökad belastning</p>
Industri/sökande/sponsor	<p>Snabbare utveckling, lägre utvecklingskostnader, snabbare /tidigare introduktion, tydlighet i kraven på dokumentation</p> <p>Bättre underlag för prissättning</p>	<p>Strukturerad uppföljning och utvärdering - hur säkra data (insamling, kvalitet, säkerhet samt vem som ska ha tillgång till data), ansvar och finansiering</p> <p>Konkurrensneutralitet</p>

5.4. Nulägesbeskrivning

5.4.1. Regulatoriska förutsättningar

Det finns redan i nuläget flera möjligheter inom gällande regelverk att närma sig ett stegvist godkännande och införande av nya läkemedel (se 5.1.1) som *Approval under exceptional circumstances* och *Villkorligt godkännande av läkemedel* (Approval with conditions, Conditional approval, Conditional market authorisation); *Snabbare handläggning av registreringsansökningar* (Accelerated assessment); *Användning av (ännu) ej godkända läkemedel* (licensföreskrivning; Compassionate use) samt *Parallella rådgivningar* (Parallell Scientific Advice - EMA/HTA), *PASS* (Icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter godkännande) och *PAES* (Icke-interventionsstudier avseende effekt efter godkännande). *Gemensam parallell vetenskaplig rådgivning* är tillgänglig både på nationell och på EU-nivå men behöver utvecklas ur ett stegvist godkännandeperspektiv. Likaså behöver möjligheterna till att utveckla en flexibel prismodell belysas.

Regulatoriska vägar för att underlätta en snabbare tillgång har funnits i flera år. Till exempel introducerade FDA på 1990-talet ”*Priority review*” och EMA introducerade 2005 ”*Accelerated assessment/AA*” – se nedan. Även om dessa vägar vid introduktionen sågs som ”revolutionerande” har inte förväntningarna infriats. Användningen av ”early access”-vägar har allmänt sett varit ojämn och ganska begränsad. Av 30 ”New molecular entities” (NME) som godkändes av FDA under 2011, hade 50 % godkänts via något ”priority review”-program; 47 % av godkända NMEs gick via en ”Fast track”-beteckning och 3 av 30 NMEs (10 %) godkändes via ”Accelerated approval” (totalt godkändes 57 % via någon av de 3 processerna)³.

EMA har uppmärksammat att de existerande regulatoriska godkännandeprocesserna inte är tillräckliga för att adressera ”tillgänglighet vs grad av bevis”. EMA anger i ”Road Map to 2015”⁴ i ”Strategic area 2: facilitating access to medicines (p 18)”:

“...*Despite the increase in research efforts in previous years, the pharmaceutical sector is confronted with the widely recognized phenomenon of medicines-development productivity gap. Feedback has indicated that both the suboptimal management of the medicines-development process by sponsors in some instances and new requirements for medicines development have been identified as important contributing factors. In order to address the high attrition rate during the medicines-development process and the increasing productivity gap, the Agency is of the view that a number of initiatives could be undertaken to improve the situation...*”

EMA tillsatte under 2013 en projektgrupp för ”*Adaptive licensing*” (AL) med uppgift att utveckla och implementera projektet inklusive att förbereda ”real-life”-projekt. EMA presenterade den 19 mars 2014 ”Inbjudan till ett AL-pilotprojekt” – se vidare under punkt 5.4.1.2.

³ Zineh I, Woodcock J. Clinical pharmacology and the catalysis of regulatory science: Opportunities for the advancement of drug development and evaluation. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2013; 93(6): 515-25.

⁴ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101373.pdf

5.4.1.1. Existerande regulatoriska processer för snabbare godkännande

Inom EMA/ i EU-området finns ”*Approval with conditions*”, ”*Conditional market authorisation* (CMA)”, ”*Approval under exceptional circumstances*”, ”*Accelerated assessment*” samt ”*Parallell Scientific Advice*”.

Inom FDA/ i USA, finns ”*Accelerated approval*” (AA), ”*Priority Review*”-beteckning samt ”*Fast Track*”-beteckning;

Health Canada har ”*Notice of Compliance and Conditions Policy*”

HSA i Singapore har ”*Abridged evaluation route*” samt ”*Verification route*”.

EMA

”*Approval with conditions*”. I samband med den förstärkta farmakovigilanslagstiftningen infördes Artikel 21a i direktiv 2001/83/EG, som innebär att man inom ramen för ett normalt godkännande för försäljning kan ange vissa villkor:

Artikel 21a

Utöver de bestämmelser som fastställts i artikel 19 kan ett godkännande för försäljning av ett läkemedel beviljas med minst ett av följande villkor:

- a) Vissa av de åtgärder för att säkerställa säker användning av läkemedel som ingår i riskhanteringssystemet ska vidtas.*
- b) Det ska göras säkerhetsstudier efter det att produkten godkänts.*
- c) Strängare krav på registrering eller rapportering av misstänkta biverkningar än dem som avses i avdelning IX ska uppfyllas.*
- d) Andra villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av läkemedlet ska iakttas.*
- e) Det finns ett system för säkerhetsövervakning som är adekvat.*
- f) Effektstudier ska genomföras efter det att läkemedlet godkänts i de fall då farhågor rörande vissa aspekter av dess effekt har identifierats och endast kan skingras efter det att läkemedlet har marknadsförts. Ett sådant krav på att genomföra dessa studier ska grunda sig på delegerade akter som antagits i enlighet med artikel 22b med beaktande av de vetenskapliga riktlinjerna som omnämns i artikel 108a.*

Godkännandet för försäljning ska vid behov innehålla tidsfrister för när dessa villkor ska vara uppfyllda.

”*Conditional market authorisation* (CMA)” introducerades 2005 och liknar FDAs ”*Accelerated approval*” (se nedan). CMAs är begränsat till behandling av allvarligt handikappande eller livshotande tillstånd. CMA erhålls för ett (1) år i sänder men kan förnyas/förlängas. CMA är villkorat med att sponsorn initierar eller fortsätter studier för att minska osäkerheten om nytta och risker som kan möjliggöra ”full market authorisation”. Ett flertal kriterier måste uppfyllas för att ett CMA ska beviljas inklusive att läkemedlet är avsett för att behandla ett allvarligt och/eller livshotande tillstånd, är för akut bruk eller för en s.k.

”orphan-indikation” (dvs. för en sjukdom med lägre prevalens än 500/miljon invånare ⁵). Dessutom måste det preliminära estimatet av nytta/risk-bedömningen utfalla positivt, att behandlingen är för ett ej uppfyllt medicinskt behov och att det finns en hög sannolikhet för att relevanta ”post-godkännande prövningar” på den godkända indikationen kommer att vara framgångsrika och/eller att dessa prövningar har påbörjats.

”**Approval under exceptional circumstances**” [Art. 22 i direktiv 2001/83/EG samt art.14(8) i förordning (EG) 726/2004]. ”Approval under exceptional circumstances” används när den som söker godkännande inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normal användning, dvs. för situationer där sökanden av praktiska eller etiska skäl inte kan genomföra välkontrollerade kliniska prövningar som ger konklusiva kliniska evidens; dvs. för sjukdomar som är extremt sällsynta (ultra-orphans, dvs. sjukdomar med en lägre prevalens än 20/miljon invånare ⁶), och det rådande vetenskapliga kunskapsläget utesluter insamling av robusta data eller att datainsamlingen inte kan få medicinskt-etiskt godkännande. Omprövning sker årligen.

”**Accelerated assessment**” introducerades 2005 och kan ge marknadsgodkännande för läkemedel som har ett stort allmänintresse, framför allt för de som är terapeutiska innovationer. ”Accelerated assessment” ges innan godkännandeprocessen startas och liknar FDAs ”priority review”. Den initiala genomgången, som resulterar i en första lista med frågor, följer standardtiden för bedömningsproceduren (120 dagar). Om ansökan fortfarande uppfyller kraven för accelerated assessment och inga stora frågor kvarstår är målet att avsluta bedömningen inom 150 dagar jämfört med standardprocedurens 210 dagar.

FDA/USA

”**Priority review**” kan begäras för ett läkemedel som om det godkänns är avsett för behandling av ett allvarligt tillstånd och medför en betydande förbättring med avseende på säkerhet eller effectiveness jämfört med existerande behandling. Status som ”Priority review” innebär en försäkran om att FDA’s uppmärksamhet och resurser används med ett mål för godkännande-processen på sex månader att jämföra med tio månader för standardproceduren. Även om Priority review har använts informellt av FDA sedan tidigt 1980-tal blev det inte en formaliserad procedur förrän 1992.

”**Accelerated approval (AA)**” implementerades i USA under 1990-talet och är avsedd för läkemedel som utvecklats för att behandla ett allvarligt eller livshotande tillstånd och där det finns ett ”unmet medical need”. Godkännande via AA har vanligtvis skett på basen av positiva data från kliniska prövningar där man använt ej validerade surrogat end-points som med rimlig sannolikhet anses prediktera klinisk nytta, eller av intermediära kliniska end-points, dvs. end-points som kan mätas tidigare än effekter på morbiditet eller mortalitet. AA ges under förutsättning att sponsorn genomför ”post-approval studier” som kan bekräfta läkemedlets effekt med kliniska outcome-data/kliniska ”efficacy data”. Infriandet av dessa

⁵ http://ec.europa.eu/health/ph_information/documents/ev20040705_rd05_en.pdf

⁶ National Institute for Clinical Excellence. NICE Citizens Council Report Ultra Orphan Drugs. London, NICE, 2004

krav var initialt dåligt men förefaller ha förbättrats successivt^{7,8,9}. AA har framför allt använts för godkännande av behandling vid HIV/AIDS eller livshotande malignitet, där sjukdomsförloppet innebär att det krävs en lång uppföljningstid för att demonstrera klinisk nytta och därmed att kritiskt sjuka patienter riskerar att inte skulle få tillgång till behandlingen.

”Fast track”- beteckningen finns för läkemedel, ensamma eller i kombination, som är avsedda för behandling av allvarliga livshotande sjukdomar eller tillstånd och som visar en potential att möta ett ”unmet medical need”. De data som krävs för att stödja en ”Fast track”-beteckning varierar beroende på produktens utvecklingsfas. ”Fast track” kan ges till läkemedel i tidigt utvecklingskede på grundval av enbart prekliniska fynd (in vitro och/eller in vivo), medan det för läkemedel i senare utvecklingsfas förväntas att det finns prekliniska och kliniska fynd som stöd. Det som framför allt skiljer från AA är att ”Fast track” baseras på kliniska endpoints. ”Fast track” är tänkt för utvecklingen av läkemedel via ett intensifierat samspel mellan myndighet och sponsor. ”Fast track”-läkemedel är också tillgängliga för ”rullande granskning/bedömning”, dvs. att de enskilda delarna av ansökningen lämnas in när de är färdigställda. FDA’s sekventiella bedömning sker därför i ”real-tid” och den slutliga bedömningen görs enbart av den sist levererade komponenten i ansökan.

Singapore’s Health Science Authority

Singapore’s Health Science Authority (HSA) har studerat olika sätt att snabba upp tillgången till mediciner genom att reducera tiden till granskning. **”Abridged evaluation route”** introducerades 1987 för att ge marknadsföringstillstånd för läkemedel som godkänts av minst en annan (utländsk) regulatorisk myndighet och har fokus på nyckelinformation om produktkvalitet samt Fas II/III-studier som är relevanta för det lokala hälso- och sjukvårdssystemet och sjukdomspanoramata. Cirka 80 % av alla ansökningar godkänns via denna procedur. En sponsor som ansöker om denna procedur kan också ansöka om en ”Priority review” om läkemedlet är för livshotande tillstånd med ”unmet medical need”.

”Verification route” är en procedur som introducerades 2003 för att ytterligare påskynda utvärderingen genom att hänvisa till två av fem riktmärkesmyndigheter (EMA, FDA, Health Canada; UK’s Medicines and Healthcare products Regulatory Agency eller Therapeutic Goods Administration i Australien). Det lokala beslutet baseras på den oredigerade bedömningsrapporten från en av riktmärkesmyndigheterna.

⁷ <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidanceregulatoryinformation/post-marketingphaseivcommitments/ucm071529.pdf> Accessed 2014-03-25

⁸ Moore TJ and Furberg C. Development times, clinical testing, post-market follow-up and safety risks for the new drugs approved by the US Food and Drug administration. *JAMA Intern Med.* 2014;174(1):90-95. doi:10.1001/jamainternmed.2013.11813, 2013.

⁹ Federal Register March 6, 2012; Volume 77(44) FDA. Report on the performance of drug and biologics firms in conducting post-marketing requirements and commitments.

5.4.1.2. Nya ”godkännandevägar” och godkännandevägar under framväxt

EMA

EMA har uppmärksammat att de existerande regulatoriska godkännandeprocesserna inte är tillräckliga för att adressera ”tillgänglighet vs grad av bevis”. I ”The EMA Road Map to 2015”¹⁰ identifieras därför som en viktig åtgärd för myndigheten ”hur en mer stegvis godkännandeprocess ska planeras för situationer där godkännandeprocessen med CMA eller ”Authorisations under exceptional circumstances” inte är tillämpliga.

EMA tillsatte under 2013 en projektgrupp för ”*Adaptive licensing*” (AL; Stegvis godkännande) med uppgift att utveckla och implementera konceptet inklusive att förbereda ”real life projekt”. AL är tänkt att implementeras inom det nuvarande regelverket. AL kräver en systemansats som tar hela utvecklingskedjan för ett läkemedel från forskning till klinisk användning i beaktande. För AL behöver man därför beakta förutsättningarna för beslutsfattandet i alla olika faser av ett läkemedels livscykel – vid utveckling, godkännande, förmånsgrundande beslut, uppföljning/post-godkännande evidensproduktion samt läkemedelsanvändning.

Pilotprojekt - Adaptive licensing (AL)

Den 19:e mars 2014 annonserade EMA ett pilotprojekt avseende adaptive licensing (AL)¹¹. De potentiella för- och nackdelarna med AL samt vilka frågor som behöver lösas har diskuterats i olika publikationer och vid internationella konferenser. Såväl EMA som externa grupper har utarbetat både retrospektiva och hypotetiska fallstudier för att öka förståelsen för AL-vägar för godkännandeprocessen. Pilotprojektet initieras för att det är angeläget att diskutera prospektiva fall exempel och är utformat som en inbjudan till sponsorer att anmäla läkemedel under utveckling till pilotprojektet. De anmälda projekten bör vara i ett tidigt stadium, dvs. före eller under Fas II (men detta kommer att bedömas från fall till fall). Alla beslutsfattare som slutligen påverkar patienternas tillgång till behandling bör delta i AL-piloten från första planeringsstadiet (inkl. HTA-organisationer som tar förmånsgrundande beslut) och där det är tillämpligt de organisationer som utfärdar kliniska behandlingsrekommendationer samt patientorganisationer.

Syftet med AL-piloten är att ge ett ramverk för informell samverkan genom att diskutera läkemedel som är under utveckling och att alla intressenter har möjlighet att hantera ett antal tekniska och vetenskapliga frågeställningar som kommer att hjälpa dem att förfinas sin förståelse av hur kommande AL-procedurer för godkännandeprocessen kan utformas för olika produkter och indikationer, vad som kan uppnås med AL, hur man bäst kan hantera ev. blockerande faktorer och att ev. identifiera ytterligare hinder eller frågor som ännu inte har blivit uppenbara.

¹⁰ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101373.pdf Accessed 2014-03-03

¹¹

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002046.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 Accessed 2014-03-21

Projektet ska emellertid bara fokusera på tekniska och vetenskapliga frågeställningar för de aktuella fall-exemplen. Samverkan mellan intressenterna är tänkt att äga rum i en miljö som tillåter en inventering av styrkor och svagheter för alla möjliga former av utveckling, godkännande och bedömningar och att dessa kan diskuteras utan att någon av de deltagande parterna ska ge några bindande löften eller riskera att drabbas av oförutsedda konsekvenser.

Det betonas att diskussionerna inte ska jämföras med eller ersätta den vetenskapliga rådgivningsproceduren.

Stödande aktiviteter

Medicines Adaptive Pathways to Patients (MAPPs). Ett ”Innovative Medicines Initiative” – ett offentligt-privat partnerskap mellan industrin (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) och EU-kommissionen – har planerat att genomföra ett projekt som ska vara ett stöd vid utvecklingen av verktyg (dvs. simuleringverktyg; infrastruktur eller andra medel för att samla behandlingserfarenheter efter ett initialt godkännande) för att underlätta och inte minst stödja det explorativa pilotprojektet.

FDA/ USA

Hos FDA i USA har en ny ”*Breakthrough Therapy*”-beteckning etablerats. Ett förfarande/ en föreslagen godkännandeprocess som diskuteras med fokus framför allt på utveckling av nya antibiotika kallas för ”*limited population anti-bacterial drug*” (LPAD) eller ”*special medical use*” (SMU). Konceptet är att för vissa undergrupper av sjukdomar (dvs. med multi-resistenta bakterier) ett mycket begränsat kliniskt utvecklingsprogram tillsammans med vitro- och in vivo-modeller för antibakteriella läkemedel, möjligen med stöd av en studie/studier på infektioner med antibiotikakänsliga bakterier, skulle kunna ge ett speciellt godkännande. För antibiotika förväntas dessa hanteras av tränade ”förvaltarteam” på sjukhus^{12, 13}.

”*Breakthrough Therapy*”-beteckningen är avsedd för medel som möter två kriterier:

1) medlet studeras/undersöks vid behandling av tillstånd eller sjukdomar som är allvarliga eller livshotande; och 2) det finns preliminära kliniska bevis på att medlet uppvisar väsentlig förbättring jämfört med existerande behandling. Incitamentet till ”Breakthrough Therapy”-beteckningen växte från erfarenheterna med nya målstyrda behandlingar, speciellt vid cancer, där extraordinära behandlingsresultat kan upptäckas i tidiga kliniska prövningar¹⁴. Det har tidigare varit så sällsynt att det fanns få tidigare fall för den fortsatta hanteringen av denna typ av läkemedel. I dessa fall kunde ett traditionellt kliniskt program medföra att kontrollpatienterna under en avsevärd tid behandlades med avsevärt mindre effektiva läkemedel. En tidig dialog mellan myndigheter och sponsor skulle vara för patienternas bästa. För närvarande granskas varje ansökning om ”Breakthrough Therapy”-beteckning av seniora FDA-chefer och medlen som får denna status ges hög uppmärksamhet och input från den seniora granskningsstaben.

¹² <http://www.brookings.edu/search?start=1&q=special+medical+use> Accessed 2014-03-25

¹³ <http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/pcast-fda-final.pdf> Accessed 2014-03-25

¹⁴ <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-112s3187enr/pdf/BILLS-112s3187enr.pdf> Accessed 2014-03-25

Vid slutet av 2013 hade FDA erhållit 140 st ansökningar om handläggning via "Breakthrough Therapy" -beteckning och 37 av dessa (26 %) hade fått det beviljat. Övriga ansökningar hade antingen avslagits, (70 st; 50 %) eller var under behandling (33 st; 24%) [Baird et al; under publicering].

Kanada

Health Canada initierade 2009 "Progressive licensing project" för att modernisera sitt regelverk. Detta har följts av att i "Regulatory Roadmap for Health Products and Food" övervägs en "Adaptive licensing"-ansats för nya "orphan drug-ramverket" och avsikten är att expandera den till processen för godkännande även av andra nya läkemedel^{15, 16}. Det är en sammansatt flerårsplan för en modernisering av regelverket för läkemedel och som designats för att ge ett enklare, effektivare och mera transparent regelverk. Ramverket består av lagar, regler och guidelines som stöd för en snabb tillgång till och att ge medel för kontinuerlig uppföljning och omvärdering av ett läkemedels effekter och kvalitet genom hela dess livscykel. Ramverket kommer att introducera en helt integrerad ansats med större tonvikt på tidig identifiering och konsultering före studier för läkemedel med potential för "early access" eller till patienter där det är mycket angeläget. Ny myndighet för att genomföra skraddarsydda omvärderingar av och kräva ytterligare studier eller uppföljning kommer att ge dynamik och ett flöde av interventioner som bättre tjänar patientnytta/behov.

Det nuvarande internationella åtagandet med risk management planer och farmakovigilansplaner expanderas inom regelverket. Det kommer att finnas krav på en plan för att stödja pågående bedömningar och handläggning av nytta/risk och beslut om osäkerhet förknippade med resp. läkemedel.

Länkning av beviskraven för både myndigheter och HTA-organisationer och "payers" övervägs som en del av ramverket. Flera HTA-organisationer är involverade i att utveckla regelverket och har redan börjat implementera processer som leder till bättre koordinering mellan den regulatoriska godkännandeprocessen och möjlighet till input från patienter. Att få information på detta tidiga stadium av läkemedelsutvecklingen är ett stöd vid förmånsgrundande beslut. När läkemedlet är godkänt, kommer Health Canadas möjligheter att begära "post-market"-åtaganden för att fortsätta att bedöma läkemedlet att öka nivån på bevisvärde över livscykeln och att lösa de osäkerheter som uppstår. "Orphan drug"-regelverket kommer att gå ut på offentlig "remissbehandling" under kommande år.

Singapore

Singapores HSA har sedan 2010 varit involverat i MIT's Center for Biomedical Innovation's NEWDIGS-initiativ. HSA undersöker möjligheterna för en legalt gränsöverskridande AL-pilot för att tydliggöra konceptet och frågeställningar för att utveckla denna Early Access-väg.

¹⁵ <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/activit/strateg/mod/roadmap-feuillederoute/rm-fr-eng.php> Accessed 2014-03-25

¹⁶ <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/blueprint-plan/index-eng.php> Accessed 2014-03-25

Singapores speciella regulatoriska, hälso- och sjukvårds- och geografiska miljö kan utgöra en bro mellan den etablerade västerländska och de snabbt växande asiatiska marknaderna ^{1, 17}.

5.4.1.3. "Compassionate use"/licensförskrivning

EMA

Compassionate use (CU) är ett behandlingsalternativ som tillåter användning av ett icke-godkänt läkemedel. CU-program är till för patienter inom EU med sjukdomar där det inte finns någon tillfredsställande behandling med godkända läkemedel eller som inte kan ingå i en klinisk prövning. Syftet med CU är att öka patienters tillgänglighet till läkemedel under utveckling inom EU och att möjliggöra ett EU-gemensamt förfarande ¹⁸.

CU-program regleras ofta av lagstiftningen i de enskilda medlemsländerna i EU m.a.p tillgång för enskilda namngivna patienter eller patientgrupper/kohorter.

Dessutom ger EU-lagstiftningen en möjlighet för medlemsstater att begära EMAs Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) att ge ett utlåtande till alla EUs medlemsländer om hur vissa läkemedel för CU kan administreras, distribueras och användas. CHMP identifierar också vilka patienter som kan ha nytta av CU-program - se artikel 83 i [Regulation \(EC\) No 726/2004](#) - och är ett tillägg till den nationella lagstiftningen ¹⁹.

Målet är att:

- underlätta och förbättra tillgång till CU-program för patienter i EU-området;
- gynna en gemensam ansats beträffande förutsättningar för användning, distribution och patienter som är mål för compassionate use av icke-godkända nya läkemedel;
- öka transparensen mellan medlemsländer med avseende på tillgång till behandling;

Sverige

Patienter har i Sverige kunnat få tillgång till **icke registrerade** läkemedel genom licensförfarande eller deltagande i klinisk läkemedelsprövning. En ny möjlighet som ges i det EU-gemensamma regelverket är CU-programmet inom vilket ett icke godkänt läkemedel kan ställas till förfogande för användning av humanitära skäl.

CU har introducerats för svensk sjukvård som ett komplement till licensförskrivning och riktar sig till patienter med en kronisk eller allvarligt försvagande sjukdom eller patienter vars sjukdom anses vara livshotande och som inte kan behandlas på ett tillfredsställande sätt med ett godkänt läkemedel.

¹⁷ Oye K et al. Legal foundations of adaptive licensing. Clin Pharmacol Ther 2013; 94:309-11.

¹⁸

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&mid=WC0b01ac058007e691

¹⁹ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_cons_en.pdf

Läkemedlet i fråga måste omfattas av kategorierna i artikel 3(1) och 3(2) i förordning (EG)726/2004¹⁷ och måste antingen vara föremål för en ansökan om godkännande för försäljning genom den centrala godkännandeprocessen eller genomgå klinisk prövning. Därtill måste det finnas tillfredställande dokumentation om läkemedlets effekt och säkerhet där nyttan i förhållande till riskerna bedöms som övervägande positiv för den aktuella patientgruppen.

Läkemedlet som tillhandahålls inom programmet ska finnas tillgängligt för CU ända fram till dess att det är godkänt och marknadsförs.

Tillverkaren eller den som ansöker om marknadsgodkännande för läkemedlet kan ansöka om tillstånd för CU. Handläggning och bedömning av ansökan om CU görs inom 60 dagar. Ansökan ska bl.a. innehålla ansökningsformulär, följebrev, CU-program, dokumentation om CU-läkemedlet (IMPD), handbok för förskrivare (IB) samt patientinformation.

Allvarliga biverkningar ska rapporteras till Läkemedelsverket, rapporteringen ska normalt ske till den europeiska biverkningsdatabasen EudraVigilance. Dessutom ska årliga säkerhetssammanställningar för CU-läkemedlet skickas till Läkemedelsverket.

Väsentliga ändringar får inte införas i programmet innan de har godkänts av Läkemedelsverket. Om de är nödvändiga för patienternas säkerhet får de dock införas även innan Läkemedelsverkets godkännande. I sådana fall ska ansökan om väsentlig ändring ske senast 15 dagar efter att eventuella nödvändiga åtgärder har vidtagits.

En väsentlig ändring definieras som en ändring i programmet som har betydande påverkan på patientens säkerhet eller deras fysiska eller psykiska integritet och rättigheter eller ändringar som är betydelsefulla av något annat skäl. Läkemedelsverket kan, om det finns säkerhets och/eller andra skäl, tillfälligt eller definitivt avbryta programmet.

UK

UK Medicines and Health Regulatory Agency (MHRA) aviserade den 14 mars 2014 att från och med april 2014 kommer det att finnas ett ”Early Access-to-Medicines-Scheme (EAMS)” för att ge patienter, med livshotande eller allvarligt handikappande tillstånd, tillgång till mediciner som ännu inte har godkänts för marknadsföring när det finns ett medicinskt behov som inte är tillgodosett. Genom EAMS kommer MHRA att ge ett vetenskapligt utlåtande om nya mediciner eller indikationer som har visat på en positiv nytta/risk-balans. EAMS är frivilligt och utlåtandet från MHRA ersätter inte den normala godkännande-proceduren för läkemedel. Det vetenskapliga utlåtandet kommer att ges i en utvärderings-process i två steg – steg 1 - tilldelning av ”lovande innovativt läkemedel”-beteckningen (Promising innovative medicines; PIM); steg 2 - ”early access” till det vetenskapliga utlåtandet.

”Promising innovative medicines; PIM-beteckningen” kommer att ge en indikation på att produkten kan vara en kandidat för EAMS baserat på tidiga kliniska data. PIM-beteckningen kommer att ges efter ett vetenskapsmöte på MHRA och kan ges flera år före ett godkännande av produkten. Företagen, som önskar att gå vidare till steg 2, måste utfästa sig för en ”PIM-

beteckning” dvs. att utfästa sig för att tillhandahålla ytterligare relevanta data på kvalitet, säkerhet och effekt.

5.4.2. Vetenskaplig rådgivning

EMA

Den vetenskapliga rådgivningen från regulatoriska myndigheterna i EU/EMA för ”orphan drugs” har mer än fyrdubblats den senast tioårsperioden (under 2004 genomfördes 112 st och hade ökat till 474 st. under 2013).

5.4.2.1. Parallell rådgivning från regulatoriska myndigheter i olika länder

”*Parallell Scientific Advice*”. EMA och FDA etablerade 2009 ett program för ”parallell vetenskaplig rådgivning” (parallell scientific advice) från de regulatoriska myndigheterna och som ursprungligen var tänkt enbart för innovativa produkter och/eller läkemedel som svarar upp mot viktiga säkerhetsaspekter²⁰. Den tänkta fördelen med programmet är en ökad dialog mellan myndigheterna med inriktning på evidenskrav och att minska komplexiteten i utvecklingskraven samt möjligen att korta handläggningstiderna.

5.4.2.2. Parallell rådgivning från olika myndigheter i samma land

EMA

Samtidig rådgivning från regulatoriska myndigheter och HTA-organisationer inom EMA startade 2010. Hittills har 35 st. genomförts i Belgien, Frankrike, Italien, Nederländerna, Spanien, Sverige, och UK varav 10 st. hittills i år. Rådgivningarna har omfattat läkemedel inom ett flertal olika indikationsområden (t.ex. diabetes, hjärtsvikt, alzheimers, depression, lungcancer, bröstcancer, melanom, pankreascancer, mesoteliom, leukemi, kachexi vid cancer, astma, COPD, reumatoid artrit, osteoporos, infektioner med multi-resistenta bakterier, födoämnesallergi, olika gastroenteral tillstånd, orphan-indikationer, oftalmologi). Utmaningen är att stärka vetenskapliga rådgivningen över livsscykelperspektivet samt att få en bättre samverkan med företrädare för patienter, sjukvård, akademi och s.k. learned societies”.

Sverige

En kvalitativ utvärdering pågår av den vetenskapliga rådgivningen hittills i Sverige (resultaten beräknas finnas under maj 2014). Sverige har ett pilotprojekt med parallell vetenskaplig rådgivning från LV och TLV genomförts 2009-2010. Industrin var mycket positiv till resultaten och sedan 2011 erbjuds parallell vetenskaplig rådgivning på nationell nivå - hittills har 24 st genomförts LV tillsammans med TLV.

²⁰ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/11/WC500014868.pdf Accessed 2014-03-25

Kanada

2011 påbörjades ett pilotprojekt för att utvärdera nya sätt att värdera cancerläkemedel i livets slutskede. Som en del i projektet utökas värderingen innan registreringsansökan lämnas in med möten med sponsor som erhållit *..notice of compliance ..* och där framtagandet av farmakoekonomiska data kan vara svårt. Dessa möten bör äga rum 3-12 månader före inskickande av registreringsansökan. Det är fortfarande för tidigt att bedöma värdet av denna process. Sponsors inbjuds också att lämna in kvalitativa data med avseende på etiska och sociala hänsyn till INESS.

5.4.3. Initiativ för strukturerad uppföljning av effekt och säkerhet i klinisk praxis

Databaser med hälso- och sjukvårdsdata har länge använts för epidemiologisk forskning - framför allt med avseende på läkemedels användning i öppen vård och för biverkningsuppföljning. Det finns emellertid ganska få exempel där databaser använts för att studera effectiveness.

Användningen av elektroniska patientjournaler i både öppen och sluten vård har emellertid öppnat nya möjligheter för att studera såväl säkerhets- som effectiveness i ”real life”. Ett par lovande svenska studier med användning av journaldata för sjukhusvårdade patienter har publicerats ^{21, 22}, även om utvecklingen kommit längre i t.ex. Holland och på Taiwan ²³ samt i USA (se nedan under FDA/USA).

EMA

Sverige - Ordnat införande

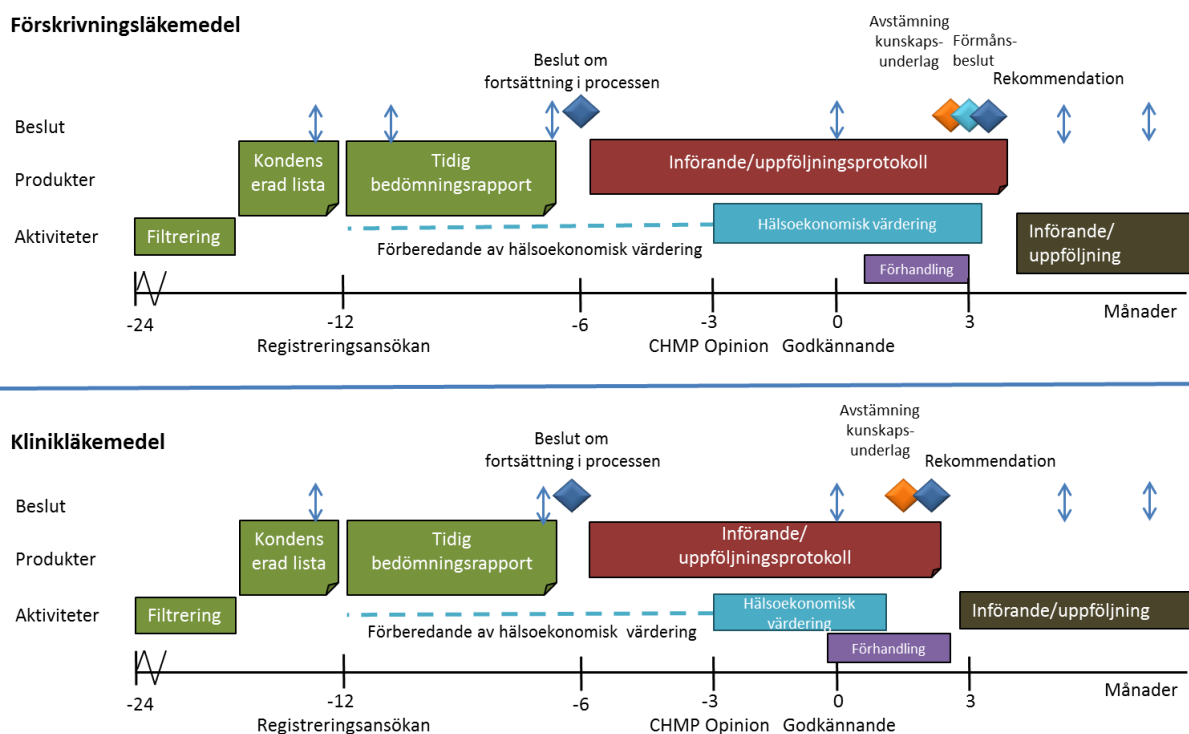
Processen kring införande av nya läkemedel syftar övergripande till en långsiktigt säker, innovativ, kostnadseffektiv och jämlik vård, där det stegvisa godkännandet möjligen kan utgöra en viktig komponent. Processen med ordnat införande har utvecklats inom flera NLS-projekt, framför allt delaktiviteterna 6.1 och 6.2 om ordnat och effektivt införande och utökad uppföljning. I dessa projekt har modeller för protokoll till införande (se preliminär figur) och uppföljning tagits fram och kommer att testas i praktiken under året. Det är angeläget att förstå hur väl dessa protokoll lämpar sig för att tillgodose behoven för stegvist godkännande och om detta koncept ställer andra krav på uppföljningen. Ett antagande är att de mer välutvecklade kvalitetsregistren inom t.ex. reumatologi och MS har bäst förutsättningar att uppfylla nödvändiga kvalitetskrav. Erfarenheterna av den samverkan mellan aktörer

²¹ Cars T et al. Extraction of Electronic Health Record Data in a Hospital Setting: Comparison of Automatic and Semi-Automatic Methods Using Anti-TNF therapy as model. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2013; 112: 392-400

²² Chen R et al. Early Experiences from a Guideline-based Computerized Clinical Decision Support for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Medinfo 2013* (CU Lehman et al. Eds); 2013 IMIA and IOS Press; sid. 244-7.

²³ Larsen MD, Cars T et Hallas J. A Mini-Review of the Use of Hospital-based Databases in Observational Inpatient Studies of Drugs. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2013; 112: 13-8

(landstingen, TLV, Läkemedelsverket, företag, med flera) som sker inom ramen för ordnat införande-processen, bör också beaktas vid stegvist godkännande.



Från NLS 6.1: Översikt av komponenterna i generiska införandeprocessen över tid, relativt den regulatoriska processen. Övre bilden för ett förskrivningsläkemedel, nedre för ett klinikläkemedel. Dubbelpilarna indikerar kommunikation till och återkoppling från landstingen.

FDA/USA

Ett av kraven i Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) som blev lag i USA i september 2007, var att FDA skulle utveckla och utöka möjligheterna till säkerhetsövervakning för läkemedel efter att dessa kommit ut på marknaden. Kravet i FDAAA var att övervakningsprogrammet skulle kunna hämta säkerhetsdata att för 25 miljoner individer senast i juli 2010 och från 100 miljoner individer senast i juli 2012.

2008 startades därför arbetet på att utveckla och implementera ett proaktivt nationellt elektroniskt system i USA (Sentinel Initiative ²⁴) som ska göra det möjligt för FDA att aktivt ”utfråga” olika registerhållare för automatiska hälso- och sjukvårdsdatabaser (elektroniska journalsystem, administrativa och försäkringsdatabaser/”insurance claims data bases”, akademiska institutioner och andra registerhållare) för att snabbt och effektivt kunna utvärdera möjliga medicinska säkerhetsfrågor.

²⁴ <http://www.fda.gov/Safety/FDAsSentinelinitiative/ucm2007250.htm> Accessed 2014-04-23

Sentinel kommer att utvecklas och implementeras stegvis. Sentinel är ett distribuerat system vilket innebär att data inte samlas i någon central databas utan även fortsättningsvis kommer att hanteras av sina ägare. De aktuella frågorna från FDA kommer att ställas till de medverkande ägarna som gör bearbetning och utvärdering och svarar för att de etablerade kraven på patientintegritet och datasäkerhet upprätthålls. Sentinel är ett komplement till de traditionella övervakningsmetoderna och ska inte ersätta dessa.

Pilotprogrammet som lanserades i slutet 2009- kallat FDA's "Mini-Sentinel" safety pilot program²⁵ - har 17 medverkande partners/dataägare (t.ex. Aetna, Healthcore, Humana, Kaiser Permanente, Optum, Vanderbilt School of Medicine m.fl) över hela USA med data för 99 miljoner individer, 2,9 miljarder receptexpeditioner, 2,4 miljarder patientmöten och 38 miljoner akuta sjukhusvårdstillfällen. Aktuella forskningsfrågor kan besvaras mycket snabbt jämfört med månader eller längre tid som det tagit med traditionella metoder.

Erfarenheterna hittills är att resultaten på "simple characterization"-frågeställningar har levererats inom en dag och de färdiga rapporterna varit klara inom sju till tio dagar (flera hundra hittills). För s.k. "complex characterization"-frågeställningar har resultaten levererats inom fem dagar och rapporterna har varit klara inom tio till femton dagar.²⁶

²⁵ <http://mini-sentinel.org/>

²⁶ Jeffrey Brown Presentation vid NewDIGsmötet i april 2014 i London

5.5. Prissättning/läkemedelsförmåner

Sverige

Sveriges bestämmelser om läkemedelsförmåner, prisreglering av varor som ingår i förmånen och andra därmed sammanhängande frågor beskrivs i Lagen om läkemedelsförmåner m.m. (2002:160)²⁷. I Sverige är det en expertnämnd vid TLV, Nämnden för läkemedelsförmåner, som fattar besluten om vilka läkemedel som ska ingå i läkemedelsförmånen^{28,29}. TLV meddelar beslut om subvention och pris senast 180 dagar från det att en komplett ansökan kommit in om att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna.

EU-området

Inom EU är det stor variation mellan de 28 medlemsstaterna hur hälso- och sjukvården finansieras. Jämfört med de regulatoriska kraven är det en mycket större variation mellan länderna med avseende på läkemedelsförmånernas utformning.

I Europa utgör patienternas egenavgift vanligtvis inte hela kostnaden för ett nytt läkemedel. Alla länder har en allmän skattefinansierad försäkring eller lagstadgade privata försäkringar som finansieras via arbetsgivaravgifter, och/eller de försäkrade själva tillsammans med en allmän finansiering. Frivilliga, privata försäkringsmodeller finns också för att täcka en del av patienternas egenavgifter.

I EU regleras patienternas tillgång till nya läkemedel, utöver myndigheternas godkännande, av betalningsansvariga organisationerna. Eftersom det ofta finns legala hinder för de regulatoriska myndigheterna att använda ekonomiska aspekter vid godkännandebeslut finns i de flesta länder HTA-organisation(er) knutna till samhälls- (regerings)- institutioner eller försäkringsbolagen/systemen för hälso- och sjukvård. Betalningsansvariga är angelägna om att bedöma värdet (kostnadseffektivitet) av behandlingen med nya läkemedel jämfört med existerande behandlingen med information och analys som erhålls från HTA-organisationer om kliniska och ekonomiska konsekvenser av nya behandlingar.

Generellt finns det vid ett godkännande av ett nytt läkemedel, begränsad/knapphändig information om dess användbarhet och effectiveness i ”real life”, eftersom patienter med andra sjukdomar som kan försvåra/interagera med utvärderingen exkluderas från de randomiserade kliniska prövningarna (Fas III) och denna information inte är offentlig eller allmänt tillgänglig vid lanseringen, varför möjligheten är begränsade för patienter och allmänhet att engagera sig i diskussionen om tillgänglighet och användning^{30,31}. För att

²⁷ http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Lag-2002160-om-lakemedelsfo_sfs-2002-160/?bet=2002:160

²⁸ http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/Delrapport_kliniklakemedelsprojektet.pdf

²⁹ <http://www.tlv.se/lakemedel/pris-och-subvention-av-lakemedel/>

³⁰ Carboneil C, Quentin F and Lee-Robin SH. A common policy framework for evidence generation on promising health technologies. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 2009; 25:56-67

³¹ Ferrario A et Kanavos. Managed entry agreements for pharmaceuticals. http://eprints.lse.ac.uk/50513/1/Libfile_repository_Content_Ferrario%2C%20A_Ferrario_Managed_%20entry_%20agreements_2013_Ferrario_Managed_%20entry_%20agreements_2013.pdf Accessed 2014-03-25

underlätta tillgången på nya läkemedel vid kvarstående osäkerhet vid en bredare användning har olika programformer av ”ordnat införande” introducerats som kan medge en riskdelning mellan tillverkare och betalningsansvariga^{32,33} (se vidare under punkt 4.5).

Bristen på jämförande effectiveness data vid lanseringen har medfört att olika initiativ finansierade av EU för att identifiera vilka ytterligare evidens som behöver samlas in. EUnetHTA (the European Network for Health Technology Assessment) utformat ett 5-steps ramverk för evidens-framtagnig för lovande nya sjukdomsbehandlingar baserat på erfarenheter i olika länder^{34, 35,36}. De faktorer som identifierats som avgörande för framgång är koordinering, metodologisk rådgivning, finansiering och det legala regelverket.

Ett parallellt EUnetHTA-initiativ har kartlagt de former av strukturerat samarbete som kan underlätta insamlande av mera evidens (additional evidence generation; AEG) för ny teknologi genom flernationell post-approval-datainsamling. Ett webb-baserat verktyg har utvecklats för att stödja ett sådant samarbete³⁷ och följdes 2010-2012 av ett koordinerat program med projekt och aktiviteter av HTA-organisationer i flera EU-länder som inkluderar etableringen av en databas (EVIDENT) som medger insamling och utbyte av data för analyser mellan myndigheter³⁸.

Formellt samarbete mellan HTA-organisationer och EMA har ökat på senare år eftersom insikten att de signaler som skickas till industrin av regulatoriska myndigheterna har ett avgörande inflytande på möjligheterna för HTA-organisationer att fylla sin funktion. Som ett resultat har EUnetHTA samarbetat med EMA för att förbättra det bidrag som regulatoriska myndigheternas beslut ger till bedömningen av ”relative effectiveness”. Sedan starten 2010 har samarbetet fokuserats på att förbättra innehållet i European Public Assessment Reports (EPAR) och har varit mycket framgångsrikt³⁹. Resultatet är att mallarna för att göra EPARs reviderades för att bättre tillgodose HTA-organisationernas evidenskrav. Dessutom har delar av Summary of Product Characteristics (SPC), fått tydligare skrivningar genom att relevant information och diskussion för bedömningen har identifierats.

EMA och HTA-organisationer har fr.o.m. 2010 också tagit initiativ till en frivillig parallell vetenskaplig rådgivning, där sponsors kan få inspel för det kliniska utvecklingsprogrammet samtidigt från regulatoriska myndigheter och från HTA-organisationer/betalningsansvariga.

³² http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/pricing_risk_en.pdf Accessed 2014-04-02

³³ Klemp M, Frönsdal KB et Facey K on behalf of the HTA policy forum. What principles should govern the use of managed agreements? *Int J Technol. Assess. Health Care* 2001; 27:77-83.

³⁴ Kristensen FB et al. Practical tools and methods for health technology assessment in Europe: Structures, methodologies, and tools developed by the European network for Health Technology Assessment, EUnetHTA. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 2009; 25:1-8

³⁵ <http://www.eunetha.eu/outputs/overview-eunetha-project-results-2006-2008>. Accessed 2014-03-25

³⁶ Carino T, Sheingold S and Tunis S. Using clinical trials as a condition of coverage: lessons from the National Emphysema Treatment Trial. *Clin Trials* 2004; 1:1218-30

³⁷ Quentin F et al. Web-based toolkit to facilitate European collaboration on evidence generation on promising health technologies. *Int J Technol Assess. Health Care* 2009; 25: 68-74

³⁸ <http://www.eunetha.eu/evident-database>. Accessed 2014-03-25

³⁹ Berntgen M, et al. Improving the contribution of regulatory assessment reports to health technology assessments - a collaboration between the European Medicines Agency and the European network for Health technology Assessment. Submitted for publication, 2013.

Processen är tänkt att underlätta designen av de kliniska prövningarna (oftast Fas III) så att de tillgodoser både informationsbehov hos regulatoriska myndigheterna och HTA-organisationer/betalningsansvariga. Det skulle i sin tur möjliggöra en snabbare beslutsprocess för betalningsansvariga och påskynda patienternas tillgång till medlen.

I det växande samarbetet mellan EMA och EUnetHTA är det särskilt viktigt för utvecklingen av olika stegvisa godkännandeprocedurer att samarbetet utvecklas för insamling av data efter godkännandet (post authorization) som tillgodoser behoven både för regulatoriska myndigheter och för HTA. EMA och EUnetHTA har därför gemensamt kommit överens om ett treårigt joint-venture-program⁴⁰.

Frankrike^{41, 42}

Den medicinska nyttan av ett läkemedel fastställs av myndigheterna genom en ”Service Médical Rendu” (SMR) resp. ”Amélioration du Service Médical Rendu” (ASMR) klassificering.

Prissättningen för nya innovativa läkemedel i Frankrike har varit fri för att stimulera till att Frankrike blir ett tidigt land för kommersialisering av innovativa nya läkemedel, även om det har funnits ”volymklausuler”. 2003 semi-liberaliserades prissättningen av nya innovativa öppenvårdsläkemedel i Frankrike - företaget föreslår ett pris som accepteras av Commitee Economique de Produits de Santé (CEPS) och blir pristak för ersättning. Innovativa läkemedel (ASMR I och II; och för orphan läkemedel även ASMR III) bedöms i en påskyndad process. Priset måste vara i nivå med priset i grannländerna (Tyskland, Italien, Spanien och UK) och kan justeras om det skiljer sig från de andra länderna. Företaget förbinder sig också till kompensation/återbetalning om försäljningen överstiger den prognosticerade försäljningen för de första 4 åren. Det kan dessutom finnas flera andra klausuler i avtalen - t.ex. att läkemedlet enbart används på den godkända indikationen resp. att den använda doseringen/dygnsdosen är den rekommenderade. Företagen förbinder sig dessutom att tillhandahålla kompletterande studier om läkemedlen som kan användas av större patientpopulationer, för läkemedel där det finns risk för icke-rationell användning och de läkemedel som kan ha stor påverkan på sjukvårdens arbete/organisation.

Överenskommelsen om priset kan också innehålla en klausul om prisrevision om det finns risk för icke-rationell användning av läkemedlet. Utöver detta har man en generell klausul som är relaterad till ”den önskade utvecklingen” (K-rate) inom resp. segment av läkemedelsmarknaden (totalt 65 olika segment). Om ökningen överstiger den önskade utvecklingstakten kan företagen med läkemedel inom de aktuella segmenten bli skyldiga att rabattera/återbetala.

⁴⁰ Joint EUnetHTA-EMA press release <http://www.eunetha.eu/outputs/joint-eunetha-ema-press-release>
Accessed 2014-03-25

⁴¹ <http://www.irdes.fr/EspaceAnglais/Publications/WorkingPapers/DT16DrugPriceSettingRegulationFrance.pdf>

⁴² *Cécile Rémuzat, Mondher Toumi, Bruno Falissard* New drug regulations in France: what are the impacts on market access? Part 1 - Overview of new drug regulations in France. *Journal of Market Access & Health Policy* 2013, 1: 20891 - <http://dx.doi.org/10.3402/jmahp.v1i0.20891>

Parallellt infördes samtidigt en prisreglering för sjukhusläkemedel på samma sätt som för innovativa öppenvårdsläkemedel och referenspris infördes. Dessutom infördes en pris/volym reglering. Referenspris infördes 2004 också för ”dyra” läkemedel.

Två nya lagar som trädde i kraft i december 2011 har sedan ändrat förutsättningarna för prissättning och förmånsstatus samt säkerhetsmonitorering för läkemedel i Frankrike.

Allvarlighetsgraden för de sjukdomar/ indikationer, som läkemedlet var godkänt för behandling av, var tidigare det viktigaste kriteriet för prissättning och förmånsklassificering men har nu ersatts av fokus på läkemedlets effektivitet - efficacy, effectiveness och kostnads-effektivitet. Samtidigt har kraven på effektivitet skärpts påtagligt för att ett nytt läkemedel ska klassificeras som en innovation. Relativ effekt och real-world-data bedöms som kritiska för godkännande och kostnadseffektivitetsstudier krävs för alla nya läkemedel.

Det finns fem nivåer av förmånsstatus - 0, 15, 30, 65 resp. 100 % av kostnaden.

Ett nytt index för klassificering av den medicinska nyttan (Index Thérapeutique Relatif, ITR), och som ska ersätta de tidigare SMR och ASMR-klassificeringarna, baseras på dokumentationen för den relativa effektiviteten av läkemedlet - se nedan. Ambitionen har varit att denna klassificering skulle träda i kraft 2012, och skulle integreras i socialförsäkringslagen (Loi de Financement de la Sécurité Sociale, LFSS). Implementeringen har fördröjts men förväntas ske under 2014. Förmånsstatus ges för 5 år.

ITR-klassificering		Förmånsnivå	Pris
- 1	Sämre än jämförbar terapi; icke-relevant jämförelse; oacceptabel metodologi; inga evidence	Inkluderas inte i förmånen	
0	Non-inferity jämfört med relevant jämförande behandling	Samma förmån som jämförande behandling	Ett pris som innebär en utgiftsbesparing mot jämförelsepreparat
1	Mindre förbättring jämfört med relevant jämförande behandling; förbättring av förutsättningar för vård men non-inferity map effektivitet	Samma förmån som jämförande behandling	Förhandlat pris enligt CEPS regelverk
2	Måttlig förbättring jämfört med relevant jämförande behandling;	Samma förmån som jämförande behandling	Förhandlat pris enligt CEPS regelverk
3	Signifikant förbättring jämfört med relevant jämförande behandling;	Samma förmån eller bättre än jämförande behandling	Förhandlat pris enligt CEPS regelverk

Priset fastställs av CEPS efter förhandling med sökande. CEPS har krav på att begränsa underskotten i LFSS och har en arsenal med olika åtgärder för att begränsa kostnaderna.

Lagen för att stärka säkerhet av läkemedel och hälsoprodukter drevs igenom för att organisera om säkerhetsmonitoreringen för att bättre balansera patientsäkerheten med tillgång till nya innovativa läkemedel. Förändringen motiverades av den sena avregistreringen av benfluorex, som har kopplats till 500-2000 dödsfall. Medlet godkändes 1976 men avregistrerades inte förrän 2009 trots att riskerna med medlet var kända och den medicinska nyttan hade bedömts som otillfredsställande redan 1999.

Lagen ger myndigheten (ANSM), utöver att utfärda finansiella straffsanktioner, förstärkning av uppföljningen av läkemedel efter marknadsgodkännande genom

- att begära ytterligare studier efter godkännandet (postauthorization studier med avseende på säkerhet och relativ effektivitet jämfört med tillgänglig alternativ behandling) och eller specifika uppföljningsstudier;
- specifikation av vilka kriterier som kan medföra avregistrering eller förändring av godkänd användning
- etablerande av regelverk för vad företagen måste kommunicera till myndigheten map nytta/risk och andra myndigheters agerande;
- monitorering av den verkliga användningen av läkemedlet (korrekt användning);
- möjligheten och skydd för ”whistle-blowers” att rapportera biverkningar

Samtidigt implementerades ett regelverk - dels för off-label-förskrivning; dels för tidsbegränsat godkännande (autorisation temporaire d'utilisation, ATU).

FDA/USA

I USA betalas läkemedlen via privata försäkringar eller som en del av det generella socialförsäkringssystemet. Ungefär 85 % av befolkningen i USA täcktes av försäkringar 2012 - 55 % hade privata försäkringar som betalas av arbetsgivaren, 10 % hade privata försäkringar medan 33 % täcktes av de federala försäkringssystemen (Medicare, Medicaid, Veterans Administration) ⁴³.

Medicare och Medicaid är de båda största allmänna hälso- och sjukvårdsprogrammen i USA. Besluten att förmånsgrunda teknologi och tjänster baseras på federala beslut som sedan implementeras genom försäkringsgrupper på regionala/delstatsnivå som ombud för Medicare ⁴⁴. En detaljerad beskrivning av proceduren finns på CMS hemsida. Proceduren för att det federala förmånsbeslutet inleds ofta med en formell begäran om en granskning och tar som regel 9-12 månader. Åtminstone två tillfällen finns för kommentarer, dels när ämnet aviseras och en andra möjlighet när väl utkastet till policy ges offentlighet.

Vid ett dussin tillfällen hittills har Medicare inkluderat nya behandlingsformer i förmånen, med innebörden att samtliga patienter som får behandlingen inkluderas i en prospektiv klinisk

⁴³ US Census-Bureau. Income poverty and health insurance coverage in the United States. Accessed Tisdagen den 25:e Mars, 2014 http://www.census.gov/newsroom/releases/archives/income_wealth/cb13-165.html
Accessed 2014-03-25

⁴⁴ http://www.urban.org/retirement_policy/url.cfm?ID=412392 Accessed Måndagen den 31 mars

prövning. Detta gäller t.ex. för nya läkemedel för behandling av kolorektal cancer⁴⁵. Proceduren benämns ”coverage with evidence development (CED)” och finns beskriven i olika artiklar och rapporter^{46,47}. Medicare har gått in i CED-projekt efter fastställande att teknologin stöds av tillräckliga evidens för att tillåta användning men under förutsättning att det samlas in ”real world effectiveness data” för att undanröja osäkerheter om nytta/risk-balansen. Andra federala myndigheter (NIH, Agency for Healthcare Research and Quality samt FDA) är också involverade. Privata betalningsansvariga bjuds in att delta när behandlingen/teknologin förväntas att användas till andra patientgrupper än Medicare-populationen. Patientgrupper har också getts möjlighet att ge synpunkter men hittills har deras engagemang varit begränsat.

Även om Medicare har ett starkt intresse av CED, är man medveten om att varje ärende är unikt, komplicerat kontroversiellt och resurskrävande. Det finns inte något politiskt tryck att på något avgörande sätt utöka användningen av CED och de privata försäkringsgivarna är ambivalenta eller negativa till ansatsen. Det verkar emellertid sannolikt att fortsatta ansträngningar görs för att utveckla och tillämpa framgångsrika ansatser med villkorade förmånsbeslut och en strukturerad datainsamling.

Parallell granskning av FDAs Center for Devices and Radiological Health (CDRH) och CMS är ett ganska nytt pilot-program där avsikten är att korta den totala kliniska utvecklingstiden och att ge råd till de som designar de kliniska prövningarna att adressera såväl regulatoriska som förmånsgrundande krav.

Medicare har endast ett fåtal förmånsbeslut på federal nivå för läkemedel och dessa har inte varit föremål för parallell granskning. Två pilotprojekt är nu på väg och en utökning av parallell granskning till andra teknologier är rimligen beroende av utfallet i pilotprojekten. Programmet granskas av båda organen och utformningen av ev. kommande pilotprojekt kommer att påverkas av de initiala erfarenheterna. Det finns inte något uttalat intresse av att utöka programmet och industrin/företagen är bara måttligt intresserade.

Aetna är en stor federal privat försäkringsgivare och dess ansats för förmånsgrund och ersättning är i huvudsak representativa för andra privata försäkringsgivare. Förmånsgrund och ersättningsbeslut grundas i första hand på tillgängliga medicinska evidens. Beslut om egenavgifter (co-payments), styrning av användningen och andra kontrollåtgärder tar både medicinska evidens och relativa kostnaden för den kliniska situationen i beaktande. Som regel fokuserar Aetna inte på utfallet hos FDA eftersom det förutsätts att den regulatoriska processen har bekräftat den kliniska effekten men inte jämförande ”effectiveness” eller värdet av behandlingen. Uppsnabbade godkännandeprocesser och andra innovativa godkännande procedurer kan resultera i en initial tillgänglighet av mediciner med mindre evidens och kommer med säkerhet att framtvunga en diskussion om ersättning och tillgänglighet utanför

⁴⁵ Carino T, Williams RD, Colbert AM and Bridger P. Medicare’s coverage of colorectal cancer drugs: a case study in evidence development and policy. *Health Aff* 2006; 25:1231-9

⁴⁶ Mohr PE and Tunis S. Access with evidence development: the US experience. *Pharmacoeconomics* 2010; 28:153-62

⁴⁷ Tunis SR and Pearson SD. Coverage options for promising technologies: Medicare’s coverage with evidence development. *Health Aff.* 2006; 25:1218-30.

godkänt indikationsområde/population. I framtiden kommer flera produkter för ”personalized therapy” att komma ut på marknaden och försäringsgivarna kommer att få anpassa sitt synsätt för att ta beslut om förmånsgrund och ersättning. Allmänt sett kommer förmånsbeslut, i en miljö med stegvist godkännande, att stå i proportion till tillgången på data. Användningen kommer inte att tillåtas gå utanför de ramar för användningen som stipuleras av beslutsfattarna. Ett exempel på denna ansats är ett sådant förfarande är förmånsbesluten för Kalydeco (en behandling för liten subpopulation av patienter med cystisk fibros som har en specifik genetisk mutation). Förmånsbeslut är villkorat med att förskrivarna kan visa att behandlade patienter har den aktuella mutationen.

Privata försäringbolag har möjlighet att bedöma nivån av medicinsk evidens med typen av tillgängliga data. Den högsta nivån ges till evidens som grundas på två eller flera adekvata och välkontrollerade kliniska prövningar medan den lägsta nivån av evidens utgörs av anekdotiska rapporter och okontrollerad klinisk erfarenhet. Förmånsbeslut baseras sedan på nivån av evidens även för läkemedel som används off-label enligt de riktlinjers som utarbetats av National Comprehensive Cancer Network. Betalningsansvariga är i ett utbildningsskede med avseende på utvecklingen av ”early access-strategier” och arbetar med att påverka utvecklingen genom policydiskussioner och arbetsgrupper med olika intressenter som MITs NEWDIGS-initiativ.

Kanada

Kanada har en allmänt finansierad hälso- och sjukvård som administreras av provinserna. Vissa arbetsgivare tillhandahåller dessutom privata försäkringar.

Tre stora HTA-organisationer (CADTH, pCODR samt INESS) är knutna till de allmänna försäkringssystemen. CADTH och pCODR granskar kliniska data och data på kostnadseffektivitet och ger rekommendationer till alla provinser (utom Quebec) om vad som ska inkluderas i läkemedelsförmånen resp. ger rekommendationer för onkologiska läkemedel.

INESS har mandat och ansvarar för att bedöma läkemedel och ge rekommendationer till Hälso- och Sjukvårdsdepartementet i Quebec rörande förmånsbeslut för den allmänna läkemedelsförsäkringen. När ett läkemedel väl fått marknadsgodkännande gör INESS den föreskrivna värderingen, där läkemedlet först av allt måste visa på terapeutiskt värde. Först därefter behandlas pris, kostnadseffektivitet och om det ska adderas till rekommendationslistan och dess påverkan på hälso- och sjukvården. Olika intressentgrupper inbjuds att kommentera de läkemedel som tagits upp av INESS.

Värderingen är en del i en medveten process som involverar ett antal intresseorganisationer som alla tillhör en permanent vetenskaplig kommitté. Därpå ger INESS sina rekommendationer till Quebecs minister för hälsovård och socialtjänst som leder till beslut om medlet ska tas upp på förteckningen över förmånsberättigade medel. Möjliga utfall är 1) läkemedlet listas utan restriktioner, 2) att lista det i avsnittet för mycket speciell medicinsk användning (enbart förmånsgrundande för de indikationer eller till de patientgrupper som specificerats i godkännandet och efter en prövning som görs i förväg) eller 3) att inte inkludera det i förmånssystemet. Ett fjärde utfall, som är under utveckling, är listning med krav på

uppföljning. Ministerns beslut offentliggörs omedelbart och publiceras i förteckningen över innovativa och generiska läkemedel som uppdateras tre gånger om året.

En sponsor kan ansöka om ”**priority evaluation**” vilket möjliggör att medlet kan tas in på listan snabbare är vanligt, om INESS bedömer att en fördröjning av bedömningen kan medföra att patienter utsätts för en irreversibel och/eller snabbare progress av tillståndet och/eller leda till stort lidande när det inte finns några terapeutiska alternativ som är inkluderade i förmånsplanen eller används på sjukhusen. Ett medel kan också få en ”priority evaluation” om det kan innebära avsevärda totala besparingar (2013 minst \$ 200.000 per månad).

INESS har också introducerat en ny väg för medel som bedöms ”promising” definierat som antingen a) erbjuder patienter en betydande klinisk fördel jämfört med existerande behandlingsalternativ (dvs. en avsevärd klinisk förbättring eller gynnsammare biverkningsprofil); b) behandling av en sjukdom där det för närvarande inte finns någon behandling; alt. c) möjlig förbättring av behandlingseffekt för tillstånd där existerande behandling är otillfredsställande alt. d) möjlig förbättring av hälso- och sjukvårdssystemet.

INESS accepterar att det terapeutiska värdet av ”promising” skattas med denna procedur. Behandlingen med dessa läkemedel är emellertid ofta kostsam och ibland förenade med en ökad osäkerhet med avssende på nytta/risk. Därför rekommenderar INESS att man undersöker möjligheten till CED eller riskdelning mellan betalningsansvariga i samarbete med sponsor. Hittills har färre än 20 medel använt denna procedur - det vanligaste har varit med ett riskdelningsavtal.

INESS utvärderar denna nya procedur och arbetar på ett verktyg som ska medge identifiering av medel som är ”promising” och med exceptionella kliniska fördelar. Några av de delar som bedöms är innovationspotential, tillgången till alternativa behandlingar och/eller medel under utveckling, acceptansgrad för osäkerhet, evidenströskel så väl som introduktion begränsad av budgetmässiga skäl, sponsorns beredvillighet att generera ytterligare evidens och möjligheterna till uppföljning.

Singapore

Singapore har en nationellt finansierad hälso- och sjukvård. Många invånare har dessutom privata sjukförsäkringar för att bekosta läkemedel som inte täcks av den allmänna, nationella försäkringen. Singapore´s system med privata sjukhus, allmänna samhällsfinansierade sjukhus samt specialistkliniker tillgodoser olika patienters behov till olika kostnadsnivåer.

Hälso- och sjukvårdssystemet skiljer tydligt på betalningsansvarigas bedömningar från de regulatoriska besluten. Vid sidan av standardlistor som tar upp de medel som subventioneras via allmänna hälsovårdsinstitutioner och inköpskontor som anskaffar sjukvårdsprodukter som bulkvara överläts prissättningen i huvudsak till marknadskrafterna. Överkomligt pris och tillgång hanteras separat. Offentligt drivna sjukhus beslutar vilka medel som det ska vara tillgång till på grundval av sin roll som vårdgivare som ska tillgodose patientbehovet medan

finansieringen sker genom regeringsanslag och finansiellt stöd. Det pågår en utveckling mot större transparens av prissättningen både i den offentliga och privata sektorn.

5.5.1 Villkorade förmånsbeslut/risk-delning - exempel från några länder ⁴⁸

Holland

I Holland skapade myndigheterna 2006 en separat finansiering för användning av i huvudsak nya och dyra läkemedel där det terapeutiska värdet inte har visats i klinisk praxis på sjukhus i forskningssammanhang/syfte. Baserat på råd från HCIB (Healthcare Insurance Council) beslutar NZa (Hälsovårdsmyndigheten) om ett nytt läkemedel under en begränsad tid ska inkluderas i denna tilläggsförmån. För att ett läkemedel ska inkluderas ska 1) det ge ett tilläggsvärde (added value); 2) att prognosen för kostnaderna överskrider ett visst tröskelvärde; samt 3) att det finns en lista med obesvarade forskningsfrågor.

För att använda dessa läkemedel måste användarna organisera outcome-forskning och garantera att tillhandahålla ytterligare data med avseende på terapeutiskt värde och kostnadseffektivitet i klinisk praxis. Maximala tiden för att ta fram dessa data har angetts till 3 år. Om data visar på en acceptabel kostnadseffektivitet, ger NZa läkemedlet fortsatt förmån/subvention. De första substanser som fick tillskott var orphan drugs-relaterade till onkologi, autoimmuna sjukdomar samt maculadegeneration.

Viktiga frågor som diskuteras handlar om de involverade parternas roller, särskilt med avseende på vem som ska genomföra outcome-forskningen och vem som ska ta kostnaden. Diskussionerna har också gällt infrastruktur och hur de olika beslutsriterierna ska viktas.

Belgien

Sedan 2002 kräver det belgiska pris och förmånssystemet att HTA-myndigheten (CRM/CTG) särskiljer vilka läkemedel som har tydliga fördelar jämfört med existerande terapi och därför kan vara kandidater till ett premie-pris (Class I). Eftersom denna indelning ofta baseras på okända, hypotetiska faktorer, har Belgien etablerat en procedur med villkorade förmånsbeslut som leder fram till en obligatorisk andra bedömning efter 18-36 månader.

Class I-klassificeringen baseras på läkemedlets profil (efficacy; säkerhet; användarvänlighet /comfort/convenience of use/; användbarhet/applicability/ samt när så är möjligt på effectiveness). När CRM/CTG klassificerar medicinen som Class I, specificeras också en lista med okända faktorer som har tagits i beaktande. Vanliga ”okända faktorer” är effectiveness och läkemedelsekonomi i klinisk praxis, målgruppens storlek, försäljningsvolymerna samt förmånsstatus i andra medlemsländer inom EU. CRM/CTG definierar också i förväg efter vilken tid (18-36 månader) som sponsorföretaget förväntas leverera de ytterligare data som ska klargöra de okända hypotetiska faktorer som behandlades vid det initiala prisbeslutet.

⁴⁸ ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/.../pricing_risk_en.pdf

Om de nytillkomna data bekräftar förväntningarna kommer det initiala priset för förmånsbeslutet att fortsatt gälla. Om inte förväntningarna infrias kan CRM/CTG göra en rad olika ändringar i användningen som att begränsa målgruppen med patienter, att begränsa vilka förskrivare som får ordinera medlet eller i värsta fall ett återkallande av att inkludera läkemedlet i läkemedelsförmånen.

Erfarenheterna har varit att brister i evidens oftast avser effectiveness och kostnads-effektivitet. Av de första 18 produkterna blev förmånen återkallad för 1, medan förmånsbeslutet modifierades för några.

UK⁴⁹

Pay-for-Performance/risk-sharing/cost-sharing

NICE i UK har hela tiden haft möjlighet att rekommendera ytterligare forskning - Only In Research, OIR - för lovande behandlingar där evidensbasen varit svag. OIR-rekommendationen visar vilka frågeställningar som bör besvaras i studier och att kliniker under tiden enbart använder teknologin i detta forskningssammanhang.

Viktiga frågor att ta ställning till hur denna forskning finansieras, med allmänna eller privata medel eller med en mix, och vad som händer under tiden som data samlas in. Svaret beror på typ av studier, i vilken utsträckning tillgången till läkemedlet begränsas till den osäkerhet som ska utredas och hur resultaten kommer att användas.

Det finns tre nyckelförutsättningar för OIR, 1) tydliga och entydiga beslutskriterier för hur stor osäkerhet som krävs för en OIR-rekommendation; 2) alla intressenter måste samarbeta för att utveckla ett korrekt regelverk för att implementera OIR-rekommendationerna i verkligheten; samt 3) att det finns en mekanism på plats som medger en omedelbar uppdatering av rekommendationerna när studieresultaten föreligger.

Stora framsteg har gjorts med avseende på punkt nr 2. I UK är en effektiv infrastruktur på gång genom arbetet inom Clinical Research Collaboration (CRC) och the Office for Strategic Coordination of Health Research (OSCHR). Dessutom finns en stor är potential hos Connecting for Health att generera outcome-data till OIR-rekommendationerna.

I fallet med ”foto-dynamisk behandling” rekommenderade NICE att den endast skulle användas i forskningssyfte. NHS R&D finansierade en prospektiv kohortstudie som fortfarande pågår och studiefyndnen kommer att vägleda nästa NICE-uppdatering⁵⁰. Studien har offentlig finansiering och nästan samtliga patienter, som är kandidater för behandling, får denna över hela landet vid de centra som deltar (nästan alla centra i landet deltar).

⁴⁹ Kalipso Chalkidou MD, Associate Director, Research and Development, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), London, UK *The following was presented during the Third Plenary Session, “Conditional Reimbursement Based On Future Research,” at the ISPOR 10th Annual European Congress, 23 October 2007, Dublin, Ireland*

⁵⁰ <http://www.lshtm.ac.uk/hsru/vpdt/>

Risk-sharing är en annan möjlighet för att samla in de data som behövs för att undanröja osäkerheten om behandlingen. När NICE gjorde bedömningen att Velcade (bortezomib) inte var kostnadseffektivt för behandling av ”relapse av multipla myelom utan möjlighet till benmärgstransplantation” lanserade Johnson&Johnson sin ”risk-sharing”-modell för att göra produkten tillgänglig. Företaget kom överens med Hälsovårdsdepartementet och NICE att Velcade fick förskrivas med förmån inom NHS så länge som data på mera evidens samlades in och användes för att besluta om subventionsnivå från fall till fall (behandlingseffekten bedömdes efter var 4.e behandlingscykel).

Cost-effectiveness forskning

När NICE gjorde bedömningen att varken Beta-interferon eller Glatiramer var kostnads-effektiva vid behandling av multipel skleros (MS), rekommenderade samtidigt NICE DH att undersöka hur användning skulle kunna göras mer kostnadseffektiv.

Italien

Under 2006-2009 slöts avtal i Italien om villkorade förmånsbeslut för 14 olika substanser - antingen ”risk-sharing /cost-sharing” (som innebar att läkemedelsindustrin ansvarar för 50 % av kostnaderna för non-responders); eller ”Pay-for-performance”(som innebär att läkemedelsindustrin svarar för 100 % av kostnaden för non-responders). De problem som funnits är att det har varit svårt att identifiera non-responders; bristen på transparens och att överenskommelser inte är offentliga; att genomförandet har varit svårt att administrera lokalt samt riskerna för ojämlig vård.

Appendix 1

Agenda och deltagarförteckning vid NEWDIGS-mötet “Current status and experiences of adaptive licensing”, 3 April 2014, London

Deltagare:

Wing Cheng, TLV; H-G Eichler Chief Med Off, EMA; Niklas Hedberg, TLV; Rob Hemmings Chair SAWP, EMA; Gigi Hirsch Ex Dir, NEWDIGS, Boston MIT; Bror Jonzon, LV; Murray Lumpkin ex deputy commissioner for international programs, FDA; Jonathan Mogford, Dir Policy Div, MHRA; Guido Rasi Exec Dir, EMA; Jean-Louis Robert, Chair QWP, EMA; Tomas Salmonsson, LV; Dr Paolo Daniele Siviero Ag Ital.; Janice Soreth, FDA; Lisa Tan, HSA; John Lim HAS

The discussions will focus on current status, experiences and potential hurdles from primarily a regulatory point of view by participating non-EU delegates. The meeting will however start with a brief introduction and a short summary of the status in Europe. The meeting is hosted by the Swedish Medical Products Agency

- Agenda:
- Introduction/Background/Aim of meeting Bror Jonzon/Tomas Salmonson
- Adaptive licensing – EU status update H-G Eichler
- Current experiences of adaptive licensing in Canada Robyn Lim
- Current experiences of adaptive licensing in Singapore Lisa Tan
- Current experiences of adaptive licensing in US Janice Soreth/
Murray Lumpkin
- NEWDIGS status update and perspectives Gigi Hirsch
- General discussion Bror Jonzon (moderator)
- Concluding remarks Tomas Salmonson

Svar på enkätfrågor till NEWDIGS-länderna

Gigi Hirsch, MIT

Q1) How far have you reached in the implementation of adaptive licensing in your country/region of interest?

- The “toolkit” of pathways that might be applied in the context of AL have been codified in the US regulatory and payer statutes (accelerated approval, Fast Track & Breakthrough designations, REMS; CED). But their application is inconsistent, often unpredictable, and siloed (ie, rare if any effort to align across regulators & payers).
- There are more among some stakeholders (regulators with patients; sponsors with patients and payers). So there is recognition of the need to better understand mutual perspectives around a potential new product but AL would advance this to a more structured process for engaging across broader range of stakeholders earlier and more frequently throughout the lifecycle.

Q2) What are in your opinion the main obstacles for development towards adaptive licensing

- Minimal incentive in US for regulator/payer alignment
- Fragmentation and complexity of US payer market
- Industry: uncertainties around IP/market exclusivity, liability, pricing, economic implications within current business model, implications for global development plans (if only jurisdiction pilots AL)
- Challenges/lack of confidence associated with post market data and associated analytic methods; OMOP highlighted need for new/better analytic methods.

Q3) Are there any initiatives or activities that have been of particular importance to facilitate the development and implementation of AL so far?

- FDA’s Sentinel initiative and Mini-Sentinel pilot
- PCORI
- Recommendation in President’s Council of Advisors on Science & Technology (PCAST) report to consider Special Medical Use regulatory pathway, and associated discussions
- iSPY 2 – advancing adaptive clinical trial designs
- Successful (patient-driven) re-entry and access control of Tysabri using state of the art REMS model
- MIT NEWDIGS – scenario design methodology; planning discussions focused on Janus initiative (open access multi-stakeholder simulation system) and On-Market Data initiative

Janice Soreth, FDA

The answers below represent my view, not an official agency position:

Q1) How far have you reached in the implementation of adaptive licensing in your country?

FDA has several programs intended to expedite development and review of new drugs and biologics (hereafter, drugs) to address unmet medical need in the treatment of serious or life-threatening conditions. These programs help to ensure that therapies for serious conditions are available as soon as it can be concluded that the therapies' benefits justify their risks, taking into account the seriousness of the condition and the availability of alternative treatment. These programs include breakthrough therapy designation, fast track designation, accelerated approval, and priority review.

Q2) What are in your opinion the main obstacles for development towards adaptive licensing

In my opinion, some of the main obstacles (and opportunities) for AL or 'progressive licensing':

1) In setting of approval in a narrow population with restrictions on use (and further studies required post-market): There is no current mechanism in the U.S. to prevent off-label use. New legislative authorities would be needed; 2) Need for further regulator and industry engagement with patients and patient advocates, physicians and healthcare professionals to explain what AL trade-offs might look like, and to exchange views of what level of risk would be acceptable for a given disease; and 3) Striking the right balance, in the best interest of public health, when refining the trade-offs between evidence development and access, while ensuring that post-approval trials/ data-gathering will reliably occur.

Q3) Are there any initiatives or activities that have been of particular importance to facilitate the development and implementation of AL so far?

Breakthrough therapy (BT) designation is the newest of FDA's programs to expedite development and review of drugs for serious or life-threatening illnesses, part of legislation enacted in July 2012. There must be preliminary clinical evidence that the drug may demonstrate substantial improvement on a clinically significant endpoint over available therapies. The sponsor receives the benefits of "fast-track" designation, as well as intensive guidance from FDA on efficient drug development, beginning as early as Phase 1. An assessment of the overall impact of BT designation will need to await a greater experience with BT-designated drugs, when in development they were designated, and the outcome of marketing authorization applications.

Robyn Lim, Health Canada, Health Products and Food Branch

Q1) How far have you reached in the implementation of adaptive licensing in your country?

Currently:

- 1) proposed legislation (“Protecting Canadians from unsafe Drugs” Act, Amendments to the Food and Drug Act, Bill C-17, “Vanessa’s Law”) received Second Reading with apparently enthusiastic cross-party support on March 28, 2014, in the House of Commons in Parliament. If passed, this legislation will provide full shelter for the life-cycle approach to drug regulation in Canada and will enable regulations for the anticipated modernized drug regulatory frameworks, including the Orphan Drug Framework and the Prescription Drug Framework.
- 2) proposed Canadian Orphan Drug Framework is live. This is the first of the novel Canadian frameworks planned for roll- out under the modernization initiative; it is congruent with Adaptive Licensing concepts. Pilot projects under the framework are anticipated. Public consultation and drafting of the Regulations is active.

These regulatory initiatives were preceded by several years of consultation (since 2006) across the Canadian health community (under the Progressive Licensing, HPFB Regulatory Roadmap initiatives).

Q2) What are in your opinion the main obstacles for development towards adaptive licensing

- 1) Possible misunderstanding(s) by inadequately informed individuals and groups (including the media) of the true nature, objective and scope of the AL concept e.g. the “lowering the bar” rhetoric;
- 2) Potential reticence of key parties (such as , perhaps, some healthcare providers/institutions, payors) to embrace the new thinking due to cultural inertia, requirements for changes in established processes, roles/responsibilities and the like;
- 3) Potentially inadequate preparedness of end-users - including patients -to contribute as fully as intended (e.g. inadequate understanding of the nature and realities, of drug development and evidence, regulation, reimbursement - and the means by which treatment benefits, harms and uncertainties can be managed)
- 4) Inadequate/fragmented system infrastructures hampering open discussions amongst key decision-makers (regulators, payors, healthcare institutions, patients)
- 5) Inadequate/fragmented data system infrastructures for continuing product benefit and harm evidence accrual on-market (domestic and cross-border);
- 6) Inadequate transparencies, with respect to data/evidence and judgments/discussions, amongst key decision-makers and into the broader community;
- 7) Inadequate resources of each institution to implement and manage this “whole- systems approach” on a day-to-day basis;
- 8) Possible jurisdiction-specific dissonances between societal values and AL concepts;
- 9) Inability to “go it alone” as a jurisdiction.

NB these are general potential obstacles, not necessarily Canada-specific.

Q3) Are there any initiatives or activities that have been of particular importance to facilitate the development and implementation of AL so far?

In addition to the tabled legislation and proposed Orphan Drug Framework (se Q1):

- 1) Ongoing discussions/consultations , since 2006, within Health Canada and with Canadian health communities, including patients; HC participation in NEWDIGS AL initiative;
- 2) Adoption of the patient-focussed approach for HC's regulatory modernization;
- 3) Refinement and maturation of benefit-harm-uncertainty (BHU) management concepts (global initiatives) – a prerequisite for AL;
- 4) Development of the Health Canada patient's guide to treatment benefits, harms and uncertainties (currently in mock-up stage for on-line posting) – which will help engage and empower end-users and encourage a common BHU lexicon between stakeholder groups;
- 5) Anticipatory regulatory research strategy discussions with HC methodologists/statisticians – and NEWDIGS - regarding potential innovative approaches to: a) reliable patient-focussed evidence development and analysis across life-cycle; and b) potential next steps to facilitate best data capture, administration and reporting practices.

Lisa Tan, HSA Singapore

Q1) How far have you reached in the implementation of adaptive licensing in your country?

The regulatory framework in Singapore supports the implementation of adaptive licensing. Existing evaluation routes and regulatory tools, such as the use of licensing terms and conditions and post-authorization controls, can be used to enable early access to innovative drugs where there is high unmet medical need and favorable risk-benefit considerations, and to support continual evidence development and risk-benefit assessment for subsequent regulatory decisions. HSA is at present exploring the possibility of a cross-jurisdictional AL pilot project for clarifying concepts and issues for developing this new early access pathway.

Q2) What are in your opinion the main obstacles for development towards adaptive licensing

Some of the challenges of adaptive licensing are highlighted in the following publications:

- J Woodcock commentary, CPT, Mar 2012 – Evidence vs. Access: Can Twenty-First Century Drug Regulation Define the Tradeoffs?
- Daniel Carpenter commentary, JAMA Int Med, Oct 2013 – Can Expedited FDA Drug Approval Without Expedited Follow-up Be Trusted?
- Thomas J. Moore and Curt D. Furberg, JAMA Int Med, Oct 2013 – Development Times, Clinical Testin, Postmarket Follow-up and Safety Risks for the New Drugs Approved by the US FDA – The Class of 2008

The key challenges are:

- Identification of asset suitable for adaptive licensing and relevant to local population
- Appropriate level of evidence for early access; communication, alignment and acceptance of uncertainties by all stakeholders (doctors, patients etc)
- Post-early access evidence development – feasibility, robustness, reliability for subsequent regulatory decision making

- Does it entail increased resource requirements and burden to regulators
- Being a small commercial market with limited patient numbers, the need to partner other jurisdictions/regulatory agencies to facilitate adoption of AL

Q3) Are there any initiatives or activities that have been of particular importance to facilitate the development and implementation of AL so far?

- Activities that allow different stakeholders and regulators to interact and align expectations and understanding of AL concepts and issues, such as NEWDIGS workshop, scenario design sessions and regulators' roundtables.

Murray Lumpkin USA (f.d.FDA)

I am happy to provide my PERSONAL opinion on the questions you have posed in the letter. I didn't answer before the London meeting, as I thought it was oriented to those who could speak on behalf of their regulatory agencies.

In the following paragraph, I will try to answer all three questions you posed in your letter. Please remember though that I am no longer with the US FDA and do not in any way speak for them or on their behalf in answering these questions. These are my personal opinions only.

I think the US is a world leader in trying to develop ways to create regulatory incentives for accelerating the development of and authorization of medical products for serious and life-threatening diseases - without sacrificing product quality. These efforts began in earnest during the early days of the HIV-epidemic almost 2 decades ago. They are all focused on trying to balance the desire for access in the face of high disease risks and bad to non-existent therapeutic options and the community's tolerance of the unknown in these circumstances (both in terms of efficacy and safety) with current standards of scientific and regulatory robustness. Such programs as accelerated approval, US fast track, breakthrough therapies, and many approaches to specific orphan diseases have been world-leading in their scientific and regulatory novelty and in their positive health impact. But beyond these very important activities, the US has really done little in the way of "adaptive licensing" as originally conceived at the Singapore EDB meeting in 2009 and fostered by the MIT working group. As mentioned in London, initially there was no intention to focus "adaptive licensing" only on serious and life-threatening diseases. Rather, it was conceived as the licensing regimen that should be used for all products. I think many people were willing to think about adaptive licensing with respect to serious and life-threatening diseases simply because they thought adaptive licensing was "riskier" and employed "less data" and therefore more "acceptable" in serious and life-threatening diseases where few if any good option existed. But in reality, many of us thought of adaptive licensing primarily as a much better way of handling the entry into the market of new products for which treatments already existed. In this situation, one has known products on the market with safety profiles developed over years of use in the patient population, and the risk is really the new product about which we have very little in real world experience and, usually, no data to show better safety or efficacy over the currently available therapies. These are the products (ex. Vioxx) that have caused problems (safety withdrawals and concerns about regulatory standards) over the years, not the products for serious and life-threatening disease (none of which I can think of that have been withdrawn, even though many have very significant toxicities). One wonders if Vioxx had had a more "adaptive/progressive" licensing release into the market, might it have survived as a product with better, more targeted use? In any case, I think initially focusing "adaptive licensing" on serious and life-threatening diseases actually did the concept a disservice, as it embedded in people's minds the idea that somehow this scheme required "less" data and was "more risky." This has been a perception that has unfortunately become an urban legend and has made discussion and adoption of the concept significantly more difficult. The original intent, rather, was to have use of the product dictated by the data available and the community

tolerance for the unknown about the product (i.e., that could be a shorter OR a longer time frame for initial licensing) (i.e., the “front end”). This would be followed by use of the product in a medical care system that made further data acquisition and feedback an on-going product life-cycle learning system - with subsequent licensing based on this data-driven feedback. (i.e., the “back end”). Together this “front end” and “back end” were the two **inseparable** components of what was originally conceived as “adaptive/progressive licensing”. That’s why the original term of “progressive” licensing was probably the better nomenclature. Originally, the concept had major changes in both the “front end” (i.e., prior to initial licensure) and “back end” (i.e. after initial licensure). The front end change was a focused “de-coupling” of the testing of the efficacy hypothesis (in unconfounded patients) and the testing of the safety hypothesis (in more real work type patients based) with initial licensure driven by the community’s tolerance of the unknown versus the disease risk. The back end changes included a restricted distribution/entrance of the product into the market (i.e., no off-label use) and a safety surveillance system that was focused on eliciting new information about the positive and negative effects of the drug once it was used in larger patient populations. Such a possibility required that systems be available to elicit this information in a more active surveillance approach to further refine the use of the product (and subsequent licensure for increased OR decreased use as knowledge grew), and not just our standard voluntary passive reporting paradigm for rare, serious adverse events. In this system there would not be just one “magic moment” where a product went from being “investigational” with complete control on it to “approved” where it was free to be used in any way a given doctor thought best. Again, this was a system that was trying to make products that were needed available more quickly with better focused data AND those that were not public health imperatives available, though with greater controls, until more data were accrued to allow appropriate use versus other products for the same illness already available and better characterized. Unfortunately, as the focus went to the serious and life-threatening diseases, this latter element seems to have been forgotten and lost in the discussion. It became in some people’s mind just another scheme to get products for serious and life-threatening diseases out more quickly. And that was unfortunate.

The biggest impediment, in my opinion, to progressive licensing in the US is the lack of adequate “back end” elements: (1) the legal ability to control unrestricted, off-label use of products and (2) the lack of a comprehensive safety surveillance system that would adequately feedback new information into the on-going learning paradigm that would inform efficient, transparent new licensing provisions that “adaptive/progressive” licensing envisions (not a system that argues with companies for months on end about labeling changes!). Clearly the Sentinel (and mini-Sentinel) systems are a **GREAT** leap forward in developing such a post-authorization active safety surveillance capability. However, the off-label use has not begun to be addressed adequately to make an adaptive/progressive licensing system work effectively. In addition, many have argued that the “blockbuster” business model of pharmaceutical companies is based on off-label and widespread overuse (i.e., use of the new product rather than use of current available therapies about which more is known and to which new products usually have no data to demonstrate that they are superior in either efficacy or safety). That is why it was always envisioned that adaptive/progressive licensing

would first be implemented in Europe or Singapore where the payment and access systems are much more effective at curtailing off-label use and where national health systems provided better potential for the kind of real-time feedback needed for such a system to work.

Appendix 2 -

Möte med Projektgrupp och referensgrupp om Nationella Läkemedelsstrategin 6.6. Stegvist godkännande; 10 April 2014 09.00--15.30

Inbjudna:

Bror Jonzon, LV, Tomas Salmonson, LV, Nils Feltelius, LV, Anders Ekedahl, LV, Ann-Sofie Glans-Assargård, LV, Linda Nylander, LV, Wing Cheng, TLV, Sven-Åke Lööv, SLL, Sofie Alverlind, SKL, Gunilla Thörnwall-Bergendahl, SKL, Karolina Antonov, LIF, Ann Einerth, TLV, Maarten Sengers, SoS, Ellen Vinge, LOK, Ingela Jersenius, Patientnämnden, Roger Henriksson, SLL, Christer Backman, LV, Christin Olofsson, LV, Bertil Jonsson, LV, Love Linnér, TLV

Program/Agenda:

09.15-12.30 Välkomna och kort presentation (Bror J + alla)

NLS 6.6: (Bror J)

-Konceptet ”Stegvist godkännande”

-Uppdraget och Projektplanen

-Kort referat från NewDigs-möte 3 april

Gruppdiskussion (Anders E + alla)

- Vilka möjligheter och hinder finns för Stegvist godkännande och införande ur ett svenskt perspektiv? Styrkor och svagheter

12.30-13.30 Lunch

TLV - perspektiv på uppdraget (Wing Cheng)

Rapportarbetet (Anders E)

Kort statusuppdatering NLS 6.1 (Sofie A)

Gruppdiskussion (Bror J+ alla) - se nedan

-Styrkor och svagheter

-Övriga frågor

Avslutande kommentarer (Bror J)