

Beslutningsforum
Fagdirektørene ved de fire regionale helseforetakene

Att.:

Kopi: Systemet for nye metoder
Folkehelseinstituttet
Legemiddelverket

Deres ref.:

Vår ref:

Dato

11. oktober 2019

Folkehelseinstituttets rapporter om legemidler for multipel sklerose

Folkehelseinstituttet (FHI) publiserte i august en metodevurdering og en helseøkonomisk analyse av flere legemidler med godkjent indikasjon for multipel sklerose (MS), samt legemiddelet rituksimab uten godkjent indikasjon for MS. Legemiddelindustrien (LMI) har en rekke spørsmål til rapportene, og til hvordan de vil bli brukt som grunnlag for videre vurdering av fagdirektørene, og deretter for beslutning av Beslutningsforum.

Folkehelseinstituttets vurderinger

Folkehelseinstituttets analyse gir resultater som ventet når det gjelder de høyeffektive legemidlene, og viser god effekt av MS-behandlingene. Analysene inneholder både randomiserte, kontrollerte studier (RCT) og ikke-randomiserte observasjonsstudier. Studier av typen RCT må imidlertid regnes som gullstandard da den kontrollerer for både observerbare og ikke-observerbare konfundere.

Folkehelseinstituttet har som ventet vurdert evidensgrunnet for rituksimab som svakt. Spørsmålet er om rituksimab på dette svake grunnlaget burde være del av den helseøkonomiske analysen, og at resultatene dermed ikke gjenspeiler usikkerheten. Folkehelseinstituttet nevner imidlertid ikke denne usikkerhet i effektestimaterne i den analysen. De foretar heller ingen enveis-sensitivitetsanalyser. Dette er på tvers av krav i retningslinjer for helseøkonomisk analyse, blant annet fra Statens legemiddelverk som gjør de fleste metodevurderinger for legemidler i Norge.

Effektestimater for rituksimab for sykdomsprogresjon virker lite plausibelt gitt resultatene i publikasjonen som er brukt som grunnlag for beregningene. I analysen bruker FHI upubliserte data som de har fått ved personlig korrespondanse. Det er uklart hvor gode disse dataene er, om de er

henhold til metodevurderingens protokoll, og det gjøres ingen diskusjon rundt dette i analysen. Folkehelseinstituttets analyse er heller ikke transparent nok til å kunne replisere resultatene.

Kostnadene som er inkludert i den helseøkonomiske analysen tar ikke hensyn til viktige kostnader for MS-pasienter som for eksempel syke/pleiehjem, tidsbruk for helsepersonell utenom vanlig oppfølging og attakker, rehabilitering, hjemmehjelp med mer. Inklusjon av disse kostnadene er viktige for å kunne gjøre en realistisk analyse av kostnadseffektiviteten av behandlingene.

Bivirkninger er ikke inkludert i FHIs helseøkonomiske analyse. Dette er uvanlig og bidrar dermed ikke til å belyse relevante forskjeller mellom legemidlene. Vi er derfor usikre på om FHIs analyse er relevant for å belyse de helsegevinster som burde identifiseres. Dette undergraver verdien av analysen. Når FHI ikke inkluderer bivirkninger i analysen, bryter det med egne prinsipper for bruk av dokumentasjon. Dette er heller ikke i tråd med metoden Legemiddelverket bruker i sine metodevurderinger. Metodene som brukes i de analysene Beslutningsforum legger til grunn bør være av samme standard.

Legemiddelindustrien (LMI) mener at det er såpass mange mangler ved datagrunnlaget og den helseøkonomiske analysen at vi mener den er uaktuell som beslutningsgrunnlag for legemidlene inkludert i analysen.

Politisk mål om god behandling

Også innen behandling av MS er det behov for flere behandlingsalternativer enn det som finnes i dag. Multippel sklerose er en svært alvorlig hjernesykdom som fører til invaliditet og kognitiv svikt. Dette påvirker pasientene og deres pårørende i stor grad. Det er derfor avgjørende at byråkratiet bygger opp om tilfang av nye behandlinger som gir pasienter og leger flere valg og større håp om bedring.

Politisk mål om forskning, innovasjon og kliniske studier

Politikerne har som mål å legge til rette for forskning og innovasjon, blant annet ved å øke antall kliniske studier i Norge. Antallet studier har over tid gått ned, og Norge ligger et godt stykke etter land man vanligvis sammenligne med. Politikere og myndigheter arbeider for at flest mulig pasienter skal få tilgang til ny og innovativ behandling, ved å delta i kliniske studier. Blant annet har Ekspertpanelet dette i sitt mandat. Helsepersonell vil ved kliniske studier opparbeide nyttig erfaring. Innføring av legemidler utenfor godkjent indikasjon til systematisk bruk for pasientgrupper undergraver de incitamentene som må foreligge for at Norge skal være et attraktivt land å etablere kliniske studier i.

Beslutningen om å avvise ocrelizumab, men åpne for bruk av rituksimab utenfor godkjent indikasjon vil kunne tolkes av legemidelfirma som et signal om at forskning og innovasjon ikke verdsettes. Slike signaler ødelegger for etablering av kliniske studier. Norge er i konkurranse med andre land om å tiltrekke kliniske studier. Den konkurransen kan Norge tape dersom viljen til å ta i bruk legemidler etter prioriteringskriteriene, og i tråd med systemet for nye metoder, er lav. Det er stadig behov for videre behandling av både MS-pasienter og andre pasienter, og da er det viktig å sende et riktig signal om verdien av forskning, innovasjon og kliniske studier.

Politisk mål om helsenæring

Politikere, med helseministeren i spissen, har vært særdeles tydelige i helsenæringsmeldingen om at helsenæringen skal styrkes. Legemiddelindustrien er den største av disse næringene, og har et stort potensial i å øke bidraget til bedre helse for pasientene, øke antallet kliniske studier i Norge, bidra til å videreutvikle helsevesenet og å øke eksportinntekter, arbeidsplasser og skatteinntekter for staten. For å få det til må næringen ha et attraktivt hjemmemarked der legemidler tas i bruk. Et restriktivt og uforutsigbart system for nye metoder og Beslutningsforum virker mot politikernes hensikt om å bygge helsenæringen.

Legemiddelindustrien (LMI) ber fagdirektørene og Beslutningsforum om å sørge for å følge opp de føringene politikere har gitt for prioritering innen helsevesenet, samtidig som det legges til rette for øvrige politiske mål som å sikre god behandling av pasientene, legge til rette for forskning og innovasjon, øke antall kliniske studier, bygge helsenæringen og sørge for rask tilgang for legemidler til pasientene. Dette kan gjøres ved å følge premissene i systemet for nye metoder og gjøre adekvate vurderinger av prioriteringskriteriene helsegevinst (nytte) og kostnader (ressursbruk).

Politisk mål om rask tilgang til legemidler

Ved å åpne for systematisk bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon til grupper av pasienter av økonomiske hensyn, har Beslutningsforum samtidig hindret tilgang for et nytt og effektivt legemiddel. Forsinkelsen vil i beste fall utsette innføring av ocrelizumab med to år. Det bygger ikke opp om politikernes mål om rask tilgang for pasientene.

Pasientsikkerhet

Bivirkninger av legemidler utenfor godkjent indikasjon blir ikke fulgt opp like grundig, hverken fra myndighetenes eller leverandørens side, slik det ellers ville skjedd ved legemiddelbruk innenfor godkjent indikasjon. Det er grunn til å tro at medisinske registre underreporterer bivirkninger. Derfor vil systematisk bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon til grupper av pasienter utfordre pasientsikkerheten vi er vant til i Norge. Pasientsikkerheten er et viktig prinsipp ved utstedelse av markedsføringstillatelse for ethvert legemiddel, og mye av grunnlaget for både Legemiddelverket i Norge og EMA i Europa.

Legemiddelet alemtuzumab (Lemtrada) var tidligere et mye brukt legemiddel ved MS, og produktet var inkludert i Sykehusinnkjøps rangering innen terapiområdet. Nå anbefaler myndighetene at dette legemiddelet skal benyttes i begrenset omfang i henhold til en midlertidig indikasjon, grunnet alvorlige bivirkninger som er avdekket i den grundige bivirkningsrapporteringer som foreligger for legemiddelet, i likhet med alle legemidler som brukes innenfor godkjent indikasjon. Sykehusinnkjøp har ikke lenger dette legemiddelet i sin rangering for inneværende år, men dette kan endre seg etter EMAs grundige gjennomgang av Lemtradas sikkerhetsprofil ved artikkel 20-prosedyren. Dette viser hvor viktig en solid bivirkningsrapportering er for å avdekke alvorlige bivirkninger, og en slik prosedyre vil ikke foreligge for rituximab ved behandling av MS. Et register vil ikke kunne kompensere for dette.

Folkehelseinstituttet har med flere refleksjoner over dette i sin metodevurdering. På side 58 kan vi lese: «Men ser vi til Europa er det slik at prinsippet om pasientsikkerhet skal ha presedens over eksempelvis økonomiske hensyn. Det kan argumenteres for at et legemiddel med markedsføringstillatelse skal være foretrukket fremfor off label-preparater, nettopp fordi pasientsikkerheten er bedre ivaretatt gjennom kravene til markedsføringstillatelse».

På side 63 står det «Et naturlig utgangspunkt ved forskrivning av legemidler vil være å vurdere eller ta i bruk de legemidlene som har markedsføringstillatelse for bestemte indikasjoner, før eventuelt legemidler anvendes off label. Dette er fordi legemidlene etter lang og omfattende testing har vist at de tilfredsstillende til kvalitet, sikkerhet og effekt, som kreves for å få godkjent markedsføringstillatelse. Av hensyn til pasientsikkerheten vil derfor legemidler med godkjent markedsføringstillatelse ofte være det foretrukne alternativet: Det kan argumenteres for at det er viktig å ikke undergrave de prinsipper og ordninger som er etablert for å ivareta pasientsikkerheten, og at pasientsikkerheten ivaretas best gjennom bruk av legemidler som har gjennomgått systematisk og forskriftsmessig testing, slik markedsføringstillatelse krever».

Videre kan vi lese: «På den annen side, er det mulig å bruke en langt enklere argumentasjon. Nå er det en gang slik at rituksimab ikke har markedsføringstillatelse for behandling av MS, mens ocrelizumab har fått dette. Det kan derfor argumenteres for at bruken av rituksimab bør, som et utgangspunkt, tilhøre unntakene - der andre legemidler med markedsføringstillatelse for indikasjonen ikke gir behandlingsresultater, kan legen i samråd med pasienten bruke legemidler off label. Markedsføringstillatelsen utgjør en sikkerhetsmekanisme for bruken av legemidler, som skal ivareta pasientsikkerheten og forhindre utstrakt bruk av eksperimentell behandling som i verste fall kan skade pasienten».

Folkehelseinstituttet fortsetter på side 62: «Til sist handler forskrivning av legemidler om hva som gir best og forsvarlig helsehjelp, hvilket er en medisinsk vurdering».

Faglig likeverdighet

Tenkningen om hvilke legemidler som er såkalt faglig likeverdighet ligger til grunn for vurderingen når Beslutningsforums leder tidligere hevdet at rituksimab ikke antas å ha vesentlig forskjellig effekt fra ocrelizumab. Folkehelseinstituttets metodevurdering har derimot vist at det er stor usikkerhet i både effekt og bivirkningsdataene legemidlene i mellom, slik at det er et for svakt grunnlag for å hevde at rituksimab er faglig likeverdighet med ocrelizumab.

Juridiske betraktninger

Den juridiske vurderingen er klar og tydelig om det rådende prinsipp i Europa hvor «pasientsikkerhet skal ha presedens over eksempelvis økonomiske hensyn (side 58). Det kan argumenteres for at et legemiddel med markedsføringstillatelse skal være foretrukket fremfor off label-preparater, nettopp fordi pasientsikkerheten er bedre ivaretatt gjennom kravene til markedsføringstillatelse». Dette er et viktig argument da usikkerheten til rituksimabs dokumentasjonen er svært usikker. Det foreligger utelukkende tre observasjonsstudier med begrenset risiko av partiskhet hvor det er få og overlappende pasienter inkludert. Til tross for denne vurderingen av partiskhet synes det lite sannsynlig at artikkelen til Alping et al (2016) har liten risiko for partiskhet, da behandlingsstedene med høyt forbruk av rituksimab rapporterer færre bivirkninger og alvorlige bivirkninger enn der hvor forskrivningen av rituksimab er begrenset. Det foreligger bare en randomisert kontrollert studie, men hvor risiko for partiskhet er stor.

I kapittelet «Pasientsikkerhet» (side 63) første avsnitt vises det til hvor naturlig det er fra et pasientsikkerhetsperspektiv å nytte legemidler med godkjent indikasjon før off-label. Samtidig hevdes det i andre avsnitt at pasientsikkerheten er tilstrekkelig ivaretatt ved bruk av rituksimab. Artikkelen er Alping et al (2016) og dens manglende bivirkningsrapportering fra rituksimab-entusiastiske behandlingssteder viser at dette er en alvorlig feilslutning.

Markedsføringstillatelsen utgjør en sikkerhetsmekanisme for bruken av legemidler, som skal ivareta pasientsikkerheten og forhindre utstrakt bruk av eksperimentell behandling som i verste fall kan

skade pasienten. Ser vi til Europa, er det slik at prinsippet om pasientsikkerhet skal ha presedens over eksempelvis økonomiske hensyn. Det kan argumenteres for at et legemiddel med markedsføringstillatelse skal være foretrukket fremfor off label-preparater, nettopp fordi pasientsikkerheten er bedre ivaretatt gjennom kravene til markedsføringstillatelse.» Dokumentasjonen til rituksimab er ikke tilstrekkelig til å vike fra denne tilnærmingen.

I den etiske vurderingen pekes det også på hvordan en eventuell innføring av off-label rituksimab i MS vil kunne begrense legers autonomi: *"Clinicians may feel obliged to prescribe a drug they don't trust, and knowing there is a competing registered drug available in other countries, may further influence their feeling of autonomy."* Det burde derfor ha vært diskutert nærmere om legers frie forskrivningsrett kan påvirkes ved en eventuell anbefaling/instruks fra sykehusene om systematisk forskrivning av et legemiddel utenfor godkjent indikasjon, ut fra et rent økonomisk motiv.

Med vennlig hilsen

Legemiddelindustrien (LMI)



Karita Bekkemellem
Adm. direktør



Seniorrådgiver
Line Walen