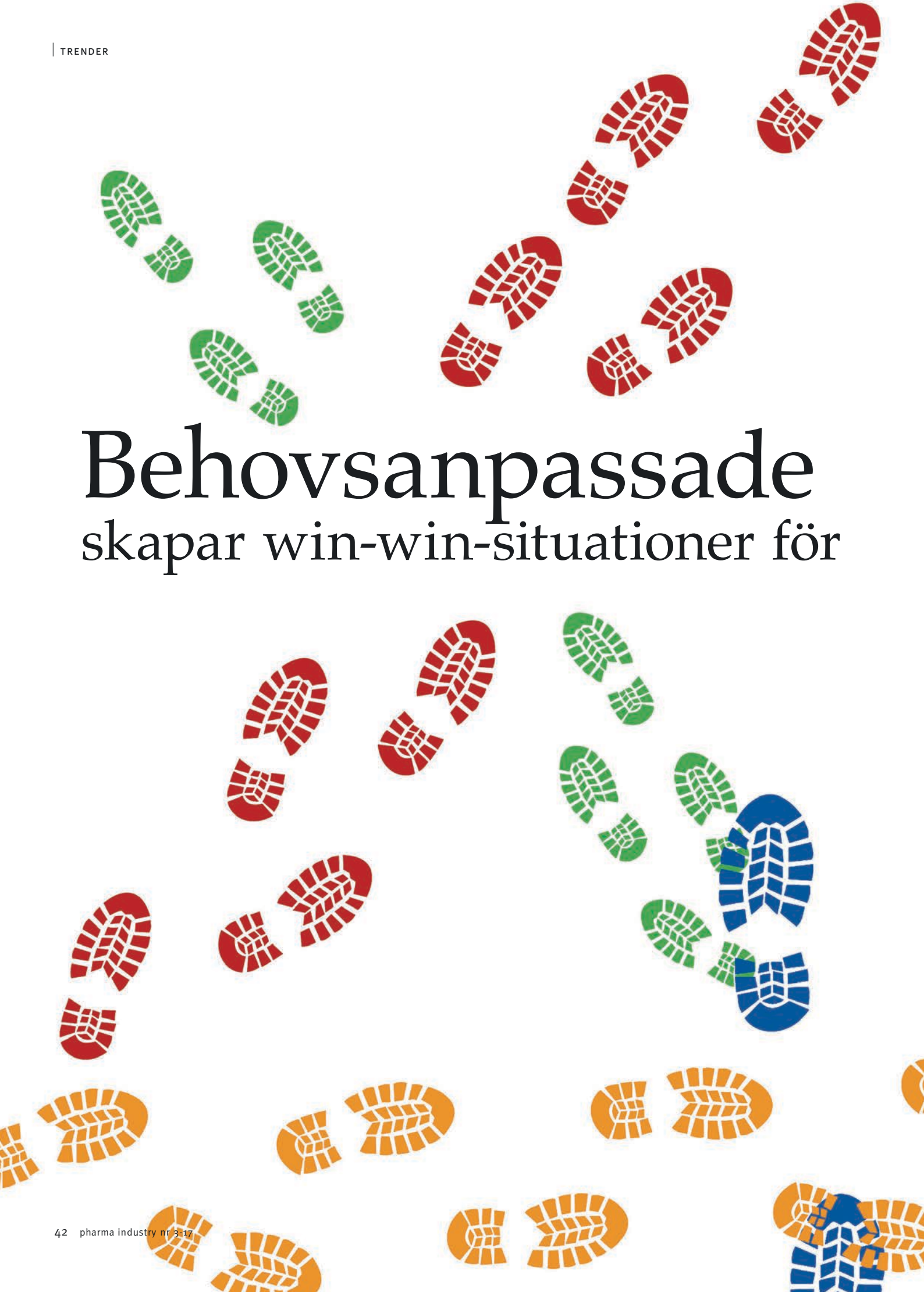


Behovsanpassade
skapar win-win-situationer för

> I själva verket kan tidig tillgång utgöra en nyckelfaktor i att generera den real-world evidence (RWE) som aktörer behöver för att fatta beslut om utökad tillgänglighet.

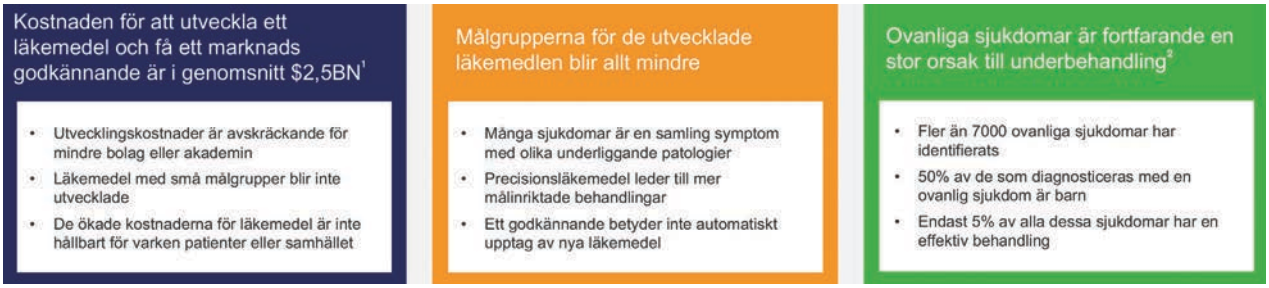
utvecklingsvägar
patienter och läkemedelsindustri

I Europa skapar konceptet ”adaptive pathways” möjligheten för patienter med de största, icke tillgodosedda behoven, att snabbare få tillgång till nya behandlingar genom en iterativ process med tidig och kontinuerlig generering av evidens. Trots en del kritik, har ökad uppmärksamhet från olika intressenter, samt initiativ som exempelvis från Center for Biomedical Innovation (CBI) vid Massachusetts Institute of Technology (MIT), tydliggjort vägen framåt för detta kontroversiella tillvägagångssätt. Om det blir framgångsrikt skulle ”adaptive pathways”, vilket på svenska skulle kunna översättas till behovsanpassade utvecklingsvägar, kunna effektivisera den övergripande processen för läkemedelsutveckling, till förmån för alla berörda. Detta särskilt i fråga om behandlingar av sällsynta sjukdomar där små populationer och begränsade mängder data kan utgöra stora hinder för läkemedlens tillgänglighet. **Stella Blackburn** och **Mats Rosenlund**, båda QuintilesIMS, har i denna artikel belyst de olika aspekterna för behovsanpassade utvecklingsvägar.

Framsteg inom genterapi och individanpassade läkemedel medför att många innovativa behandlingar riktar sig till små patientgrupper. Detta har stora konsekvenser för kostnaderna. Följden blir att aktörer står inför den utmanande uppgiften att både säkra tillgången på läkemedel, genom att balansera de växande utgifterna för läkemedelsutveckling, samt tillgodose kraven på tillräckligt underlag för säkerhet och värde. Tillsammans understryker dessa krafter den absoluta nödvändigheten av ett nytt tillvägagångssätt (se Figur 1).[1,2]

Hittills har ansatserna att förbättra läkemedelsutvecklingens paradigm sökt efter sätt att ge patienter med de största behoven tidigare tillgång till effektiv behandling, allt medan underlag kring säkerhet och värde ännu samlas in. Trots att den är tilltalande, har tan-

Figur 1: Något behöver förändras – drivande faktorer för bättre läkemedelsutveckling[1,2]



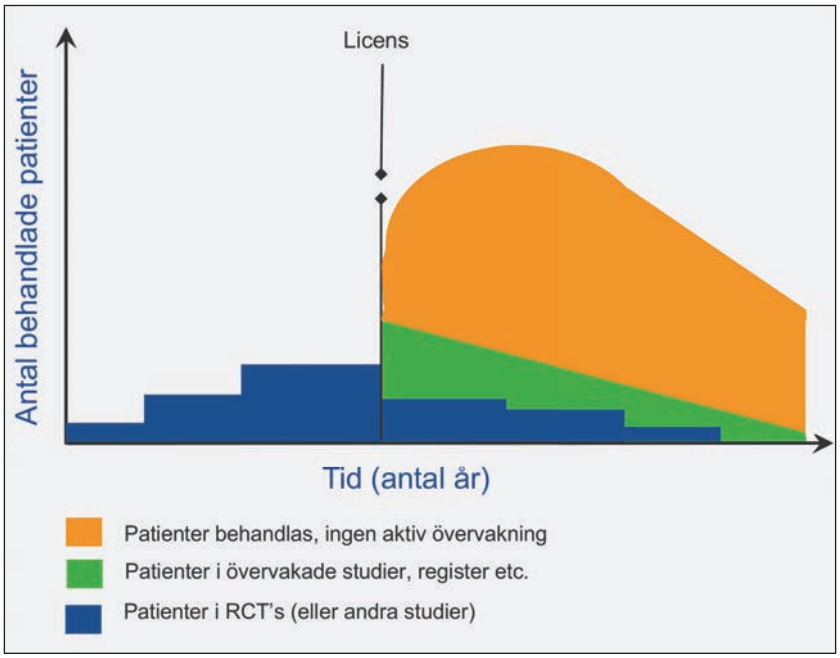
ken på behovsanpassade utvecklingsvägar skapat debatt, där en del kritiker befarar att det kommer att leda till att evidenskraven och standarderna sänks och äventyrar patientsäkerheten.

Tillräcklig evidens?

Även om kliniska prövningar traditionellt ses som evidensens 'golden standard' finns det växande oro bland aktörerna – inklusive regulatorer – över prövningarnas tillkortakommanden vad gäller deras förmåga att förutsäga hur ett läkemedel kommer att fungera i vanlig klinisk användning. Denna lucka, eller glapp, i evidens har uppmärksammats av den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) medicinske rådgivare Hans-Georg Eichler och medförfattare: "Även med dessa framsteg inom kliniska prövningar kommer randomiserade kliniska prövningar (RCT) alltid att efterlämna en avsevärd osäkerhet kring nytta, risker, användning i verkliga livet och effekt hos nya läkemedel; RCT utformas ofta för att undanröja störande faktorer som samsjuklighet, eller utesluta äldre, sköra patienter. 'Rensning av störande faktorer' ökar möjligheten att detektera ett läkemedels eventuella effekt men minskar den externa validiteten. Successiv minimering av denna typ av osäkerhet kommer att behöva åstadkommas genom bearbetning av data från observationsstudier."[3]

I själva verket kan tidig tillgång utgöra en nyckelfaktor i att generera den *real-world evidence* (RWE) som aktörer behöver för att fatta beslut om utökad tillgänglighet. Att ta fram mer kunskap om ett läkemedels säkerhet och effekt i praktiken skulle kunna komplettera gängse information från kliniska prövningar, vilka för nischade grupper ofta grundar sig på ett litet underlag. Det skulle ge regulatoriska myndigheter bättre överblick när de ska utöka godkännanden av läkemedel. Det skulle också ge en lösning på deras långvariga oro kring det "magiska ögonblicket" när ett läkemedel har godkänts och inte längre omfattas av den kliniska prövningens kontrollerade miljö (se Figur 2).[4]

Figur 2: Det 'magiska godkännandeögonblicket' inom läkemedelsutveckling[4]



Ett nytt förslag

Med insikt om att det nuvarande paradigmet för läkemedelsutveckling är ohållbart har *Center for Biomedical Innovation (CBI)* vid *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) arbetat ett antal år för att avhjälpa dess ömmaste smärtpunkter.

Det främsta initiativet från CBI, kallat NEWDIGS (*NEW Drug development ParadIGmS*) sammanför deltagare från alla större grupper av aktörer och intressenter – regulatorer, patienter, betalare, läkare och läkemedelsindustri. Tillsammans har de utvecklat EMA:s behovsanpassade utvecklingsvägar, eller *Medicines Adaptive Pathways to Patients*, MAPP, samt initiativet Adaptive Biomedical Innovation. Dessa syftar till att möta två grundläggande krav: accelererad tillgång för patienter med brådskande, icke tillgodosedda behov samt ett sammanhållet tillvägagångssätt kring läkemedelsutveckling.[3,5,6]

Behovsanpassade utvecklingsvägar i dag

Förutsättningen för behovsanpassade utvecklingsvägar är att patienter med en allvarlig sjukdom och icke tillgodosett behov är beredda att acceptera större osäkerhet kring ett läkemedels nytta och risker, mot att de får tidigare tillgång till behandling.

Den neurodegenerativa sjukdomen amyotrofisk lateral skleros ALS leder till exempel i normalfallet till döden inom 3–5 år efter diagnos. Människor med en sådan begränsande sjukdom och kort förväntad återstående livslängd har inte möjlighet att vänta 10–12 år på att ett fullständigt utvecklingsprogram med eventuella ytterligare fördröjningar, ska göra ett läkemedel tillgängligt på marknaden. Vidare avlider 30 procent av patienterna med sällsynta sjukdomar innan de fyller fem år, vilket återigen visar hur kritisk tidsaspekten är.[7]

Behovsanpassade utvecklingsvägar föreslår en tidigare, men kontrollerad, stegvis tillgång till marknaden. Ett tidigt tillstånd ges med tanke på de patienter som sannolikt har mest att vinna, och majoriteten av dessa behandlade patienter övervakas noggrant i någon form av observationsstudie. Vidare forskning, inklusive ytterligare kliniska prövningar för ytterligare indikationer fortsätter, liksom observationsstudierna.

Allt eftersom mer information om läkemedlet blir tillgänglig, och osäkerheten kring nytta och risker minskar, vidgas den godkända indikationen gradvis till att omfatta patienter med mindre behov eller andra indikationer, tills ett fullständigt tillstånd erhålls (se Figur 3).

Avgörande för programmet är strikt genomförda kontrollåtgärder. I alla skeden under processen måste nytta–riskprofilen bedömas vara positiv, vilket kräver att tillverkaren har en plan för hur man ska ta läkemedlet från marknaden om förhållandet förändras. Tillgången till läkemedlet måste vara så väl kontrollerad att endast de patienter som har mest att vinna och är beredda att acceptera högre nivåer av osäkerhet behandlas i inledningsskedet.

Hittills har inget läkemedel godkänts genom en behovsanpassad utvecklingsväg. Men i EMA:s rapport om dess pilotprogram, som publicerades 2016, bekräftas att 62 ansökningar hade mottagits och 20 accepterats för ett inledande Stadie 1-möte. Av dess gick 18 vidare till Stadie 2-samtal och sju ansökte om formell kombinerad hälsoteknisk/vetenskaplig rådgivning eller enbart vetenskaplig rådgivning. Avslag på ansökan berodde främst på:

- avsaknad av uttalad avsikt att använda RWE
- avsaknad av icke tillgodosett medicinskt behov
- läkemedlet för långt framskridet i utveckling, med små möjligheter till innovation.[8]

Svårigheter på vägen

Införandet av behovsanpassade utvecklingsvägar har inte gått smidigt. Några länders HTA-organisationer samt myndigheter, har vägrat att delta och kritiker har påtalat det de uppfattar som en sänkning av standarder samt en oacceptabel risk för patienter.[9] Det ironiska är att regulatorer, som ofta anses vara överförsiktiga, är

Ashfield

Vi hjälper ditt företag att skapa ekonomiskt värde genom digitalisering

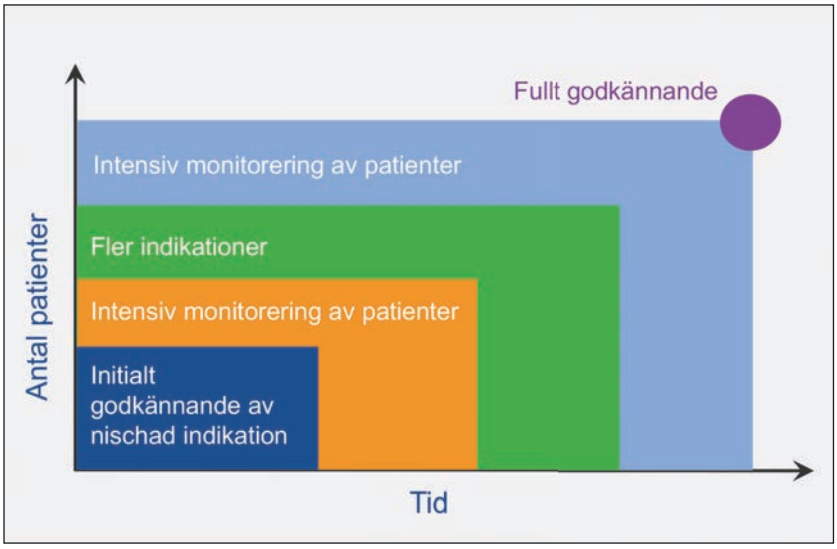
Förutom outsourcing och rekrytering erbjuder Ashfield Nordic även skräddarsydda kurser, workshops och rådgivning för att hjälpa ditt företag att öka sin kunskap om digital teknologier och hur man utvecklar digitala strategier - allt för att kunna skapa ekonomiskt värde genom digital teknik.

Välkommen att kontakta oss på letsgodigital@ashfieldhealthcare.com för att boka in ett möte om vilken lösning som passar ditt företag bäst!

Ashfield Nordic AB
The leading outsourcing and recruitment partner within Life Science in the Nordics
We´ll make it happen

UDG Healthcare plc

Figur 3: Schema över tillvägagångssättet för behovsanpassade utvecklingsvägar



> Men faktum kvarstår: ett läkemedel som blir tillgängligt om fem år hjälper inte patienter som har färre år kvar att leva ... Behovsanpassade utvecklingsvägar föreslår en tidigare, men kontrollerad, stegvis tillgång till marknaden

beredda att titta på nya sätt att ta läkemedlen till dem som behöver dem mest, men hålls tillbaka av andra myndighetsorgan och betalare. I en tid då dyra, innovativa läkemedel redan skapar påfrestningar i sjukvårdsbudgetar, kan detta återspegla en oro för att tidig tillgång till läkemedel, med mindre visshet om nytta och risker, ska ske på bekostnad av tillgång till beprövade behandlingar. Betalare kan också befara att när anden (eller i det här fallet läkemedlet) har kommit ut ur flaskan kommer det inte att vara möjligt att få bort det från marknaden om det inte skulle uppfylla inledande förväntningar.

Men inte desto mindre kvarstår faktum: ett läkemedel som blir tillgängligt om fem år hjälper inte patienter som har färre år kvar att leva. Om dessa människor är helt informerade och beredda att acceptera riskerna är det upp till industrin, HTA-organen och betalare att ta fram finansiella modeller och ge behovsanpassade utvecklingsvägar en chans.

Anpassad biomedicinsk innovation

Utöver tidig tillgänglighet på marknaden pekar behovsanpassade utvecklingsvägar också mot anpassad utveckling av själva läkemedlet. Denna ”anpassade biomedicinska innovation” utnyttjar alla aktörers/intressenters tidiga delaktighet (regulatorers, betalares, leverantörers och patienters) för att fastställa vilket underlag de behöver för att optimera sina beslut (t.ex. i att godkänna, subventionera, förskriva eller ta medicinen). Utvecklingsplanen för läkemedlet omfattar alla dessa krav och tillåter ett mer sammanhållet tillvägagångssätt än det vanligare, stuprörsuppdelade sättet.

En iterativ process

Utvecklingsplanen revideras allt eftersom nya evidens tillkommer och man sammanställer vad man har lärt sig och vilka frågor som kvarstår. Sedan väljer man optimal studieutformning inför nästa steg av evidensinsamling. I fallet med en livsbegränsande sjukdom utan effektiv behandling kan valet för inledande effektstudier falla på en enarmsstudie med ett sjukdomsregister eller till och med historiska kontroller. Denna utformning användes för genterapin Strimvelis, vilken dock godkändes för tidigt för programmet behovsanpassade utvecklingsvägar, utifrån endast 12 patienter.

När det inledande nischgodkännandet och tillgång till marknaden väl är klart kan övervakning av patienter med tidig tillgång också ge RWE för att besvara aktörers frågor och minska osäkerheten kring nytta–risker. Denna översyn av all evidens och en behovsanpassad utformning är en iterativ process som sträcker sig över produktens hela livscykel. Fokus ligger här på evidensgenerering med en förskjutning från effekt under ideala förhållanden till säkerhet och effekt under normala förhållanden. Genom att beakta alla aktörers evidensbehov redan från början och optimera studieutformningen skapar man en mer effektiv, strömlinjeformad utvecklingsväg.

Insamlingen av evidens under ett läkemedels hela livscykel finns redan, i form av post-authorization efficacy and safety studies, (PAESS, PASS), där effekt och säkerhet studeras efter godkännande. De kan ge betalare både aktuella bevis på effekt under normala förhållanden och avgörande säkerhetsinformation vid en mer utbredd användning.

En del betalare, som Cigna för Praluent, Repatha och Entresto samt Storbritanniens NHS för Velcade använder sig också av system med ”*pay for performance*” (betalning för prestation) för att koppla samman dessa data med subventioner.[10,11]

Nyckelmöjlighet till bättre läkemedelsutveckling

Så vad betyder detta för behovsanpassade utvecklingsvägar? Konceptet är hållbart och kritiken kan bemötas. Men tillvägagångssättet fungerar bara om:

- industrin är villig att initialt acceptera lägre prissättning
- HTA/betalare ger tillgång till marknaden
- alla inblandade accepterar att läkemedel som inte lever upp till de ursprungliga utfästelserna antingen tas bort från marknaden eller (om nytta–

riskförhållandet fortfarande är positivt) inte ges ett högre pris (*premium pricing*).

Behovsanpassade utvecklingsvägar kanske inte överlever kritiken i sin helhet, men några delar av det kommer helt säkert att leva vidare. I synnerhet utgör så kallad anpassad biomedicinsk innovation en möjlighet att revolutionera läkemedelsutvecklingen. Inte alla läkemedel lämpar sig för tidig tillgång men principerna för att fastställa evidensbehoven hos alla aktörer och att skapa en miljö för anpassad utveckling kan tillämpas på bred front.

Ett avgörande första steg är en proaktiv utveckling av viktiga planer som omfattar insamling och analys av evidens från faktisk användning (RWE). De första slutpunkterna bör väljas utifrån samråd med patienter för att förstå vad som är viktigt för dem och genom att interagera med andra aktörer för att fastställa vad för slags evidens de behöver. Att leverera rätt läkemedel, till rätt patient, i rätt tid och till rätt pris så säkert och snabbt som möjligt är något som bör ligga i allas intresse.

REFERENSER

1. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. Journal of health economics, 2016, maj; 47:20–33

2. Rare Disease Facts. National Organization for Rare Disorders. http://cdn.rarediseases.org/wordpresscontent/wp-content/ uploads/2014/11/NRD-1008-FactSheet_5.pdf

3. Eichler H-G, Baird LG m.fl. From adaptive licensing to adaptive pathways: Delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. Clin Pharmacol. Ther. 2015; 97(3): 234–46

4. Eichler H-G, Oye K, Baird LG, Abadie E, Brown J, Drum CL m.fl. Adaptive licensing: Taking the next step in the evolution of drug approval. Clin Pharmacol Ther. 2012, mars; 91(3): 426–37

5. Eichler H-G, Pignatti F m.fl. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. Nat. Rev. Drug Discov. 2008; 7: 818–26

6. Schulthess D, Chlebus M m.fl. Medicine adaptive pathways to patients (MAPPs): using regulatory innovation to defeat Eroom's law. Chin. Clin. Oncol. 2014; 3 (2): 21. doi: 10.3978/j.issn.2304- 3865.2014.05.07

7. Eurordis fact sheet on rare diseases. Tillgänglig på: http://www. eurordis.org/sites/ default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf Besökt 2017-02-20

8. EMA. Final report on the adaptive pathways pilot. EMA/276376/2016. 28 juli 2016. Tillgänglig på: http://www.ema. europa.eu/docs/en_GB/ document_library/ Report/2016/08/WC500211526.pdf Besökt 2017-03-02

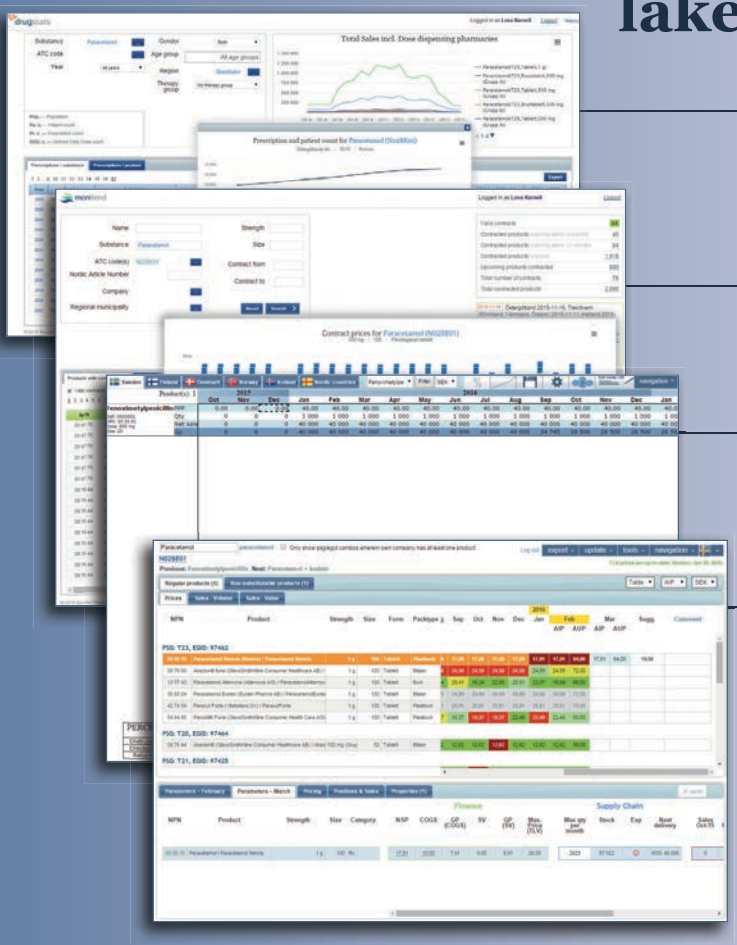
9. Ermisch M, Bucsics A m.fl. Payers' views of the changes arising through the possible adoption of adaptive pathways. Front. Pharmacol, 28 september, 2016. 7:305 doi 10.3389/ fphar.2016.00305

10. FiercePharma. Cigna inks results-based deals on pricey Amgen, Sanofi PCSK9 meds. Tillgänglig på: http://www. fiercepharma.com/ pharma/cigna-inks-results-based-deals-pricey-amgen-sanofi-pcsk9- meds besökt 2017-02-20

11. Carlson J, Garrison P, Sullivan C. Paying for outcomes: Innovative coverage and reimbursement schemes for pharmaceuticals. JMCP, 2009; 15 (8): 683–7

STELLA BLACKBURN
MB, BS, MSC, MA,
FRCP (red.), FISPE, FFPM,
Vice President,
Global Head of Early Access
and Risk Management
Real-World Insights, QuintilesIMS
stella.blackburn@quintilesims.com

Webbaserade verktyg skapade specifikt för läkemedelsindustrins behov!



DRUGSTATS - Spåra receptförskrivningar
Med DrugStats kan du spåra receptförskrivningar på produktnivå fördelat på ålder, kön, region, period och föreskrivarens verksamhetsområde. Du får lättöverskådliga grafer som enkelt kan infogas i rapporter.

MONITEND - Vinn upphandlingar
Med upphandlingsverktyget Monitend får du en överblick över alla landets upphandlingar av läkemedel på rekvisition. Det går även att integrera försäljningsstatistik i verktyget.

FORECASTER - Prognostisera och analysera
Med Forecaster får du en överblick över historisk försäljning samt finansiell information för varje produkt vid prognostisering. Du kan även följa upp prognosen och jämföra med faktiskt utfall i efterhand.

NIMNIS - Optimera prissättningen
Nimnis är ett webbaserat verktyg för prissättning och prisanalys, med en speciellt framtagen modul för utbytbar generika. Nimnis samlar information från flera externa källor och länkar samman dessa med företagets egna information.

Ring oss på telefon 08-35 16 88
så berättar vi mer!

BONNIER
Pharma Insights
www.bonnierpharmainsights.se