

OLLI TENHUNEN

Med.dr, specialist i cancersjukdomar
Överläkare, Fimea

Den livliga utvecklingen av nya cancerläkemedel utmanar även utvärderingen av FÖRSÄLJNINGSTILLSTÅND TILL ATT UTVECKLAS

En förutsättning för att ett nytt cancerläkemedel ska få komma ut på marknaden är en positiv balans mellan läkemedlets nytta och biverkningar. I de flesta fall krävs bevis på förlängd överlevnadstid och ibland är det nödvändigt att godkänna också svåra biverkningar.

Ungefär en fjärdedel av alla originalläkemedel som beviljas ett nytt försäljningstillstånd inom EU är cancerläkemedel och immunmodulerande läkemedel. Cancersjukdomar är i mängd mätt det största föremålet för läkemedelsutveckling och utvecklingen fortsätts i samma riktning. De nya läkemedlens verkningsmekanismer har dock förändrats i takt med att cancerforskningen har utvecklats. Ännu 10–20 år tillbaka i tiden bestod nya läkemedel som beviljats försäljningstillstånd för behandling av cancer i första hand av traditionella cytostatika. Under de fem senaste åren har ett stort antal proteinkinashämmare kommit ut på marknaden och som bäst pågår ett genombrott för immunoterapier.

Försäljningstillstånd för nya läkemedel grundar sig på ett vetenskapligt utvärderat positivt förhållande mellan nytta och biverkningar, det vill säga att nyttan med läkemedlet i den föreslagna användningsindikationen är

större än de skadliga verkningarna. Cancerläkemedel avviker inte från övriga läkemedel i detta hänseende, men utvärderingen av deras försäljningstillstånd är förenat med vissa särskilda drag. En uppenbar följd av cancersjukdomars allvarliga natur är att ett bredare spektrum av svåra biverkningar godkänns för läkemedel avsedda för behandling av cancer än till exempel för läkemedel avsedda för behandling av högt blodtryck. Å andra sidan förväntas cancerläkemedel ofta ha en inverkan på överlevnadsfaktorerna vilket sällan krävs av läkemedel avsedda för behandling av mindre allvarliga sjukdomar.

Alla nya cancerläkemedel får försäljningstillstånd i det så kallade centraliserade försäljningstillståndsförfarandet som koordineras av Europeiska läkemedelsmyndigheten EMA (European Medicines Agency). Därigenom träder försäljningstillståndet för ett nytt originalläkemedel i kraft samtidigt i alla medlemsstater inom EU. Försäljningstillståndprocessen föregås ofta av vetenskaplig

Dialogen mellan myndigheterna, läkemedelsindustrin, de som ordinerar läkemedel och akademiska forskare och den vetenskapliga rådgivningen blir allt viktigare.

rådgivning som EMA ger under den tid som läkemedelsutvecklingen pågår. Endast generiska cancerläkemedel kan godkännas i förfarandet för ömsesidigt erkännande som tillämpas mellan EU-medlemsländerna, i det decentraliserade förfarandet eller det nationella förfarandet.

Preliminära bevis på effekten söks ofta redan genom kliniska studier i tidigt skede

Den kliniska utvecklingen av ett cancerläkemedel föregås i huvuddrag av en likadan kvalitetsmässig och icke-klinisk utvecklingsfas av läkemedlet som för övriga nya läkemedel. Det är dock möjligt att det av cancerläkemedel krävs mindre av vissa icke-kliniska toxicitetsundersökningar, vilket också beror på sjukdomsgruppens allvarliga natur. Före övergången till den kliniska utvecklingsfasen ska läkemedelsutvecklaren dock ha tillräckligt med dokumentation om läkemedlets verkningsmekanism, toxicitetsprofil och en riktgivande dosering. Det existerar dock inte fungerande icke-kliniska modeller för alla cancerformer och cancerläkemedel. Detta blir särskilt tydligt i samband med så kallade avancerade terapier.

Materialet gällande den kliniska effekten i en ansökan om försäljningstillstånd för ett cancerläkemedel består i allmänhet av en eller flera undersökningar i fas I och fas II. När ett försäljningstillstånd beviljas tillämpas i allmänhet endast en undersökning i fas III även om de kan vara fler. Enligt definitionen undersöks i fas I och II i första hand säkerheten och dosresponsen. Utmaningen i undersökningarna i fas I och fas II är uttryckligen att finna den rätta doseringen för ett cancerläkemedel varvid såväl effekt- som säkerhetsfaktorer ska beaktas. De särskilda egenskaperna hos ett läkemedel ställer sina egna utmaningar. Forskningsplanering som används traditionellt för att hitta den rätta doseringen av cancerläkemedel är inte alltid ändamålsenlig för nya läkemedel. Detta gäller till exempel immunoterapier eftersom de toxiska

verkningsarna kan vara oberoende av dosen och uppstå med dröjsmål.

I praktiken har studierna i fas I och fas II även sökt preliminära bevis på läkemedlets effekt. Utvecklingen av ett läkemedel går inte vidare till fas III, om tecken på effekt inte påträffas. De huvudsakliga responsvariablerna som mäter effekten är dock ofta olika i studier i fas II och fas III. Till exempel den totala responsandelen (overall response rate, ORR) är en användbar mätare av effekten i studier i fas II, men oftast inte tillräcklig som sådan i studier i fas III. De viktigaste bevisen på ett cancerläkemedels effekt som bifaller ansökan om försäljningstillstånd fås i de kliniska studierna i fas III.

Ett nytt cancerläkemedel ska i allmänhet förlänga överlevnadstiden

Beroende på den föreslagna användningsindikationen, cancersjukdomen och läkemedlets egenskaper kan forskningsplanen för fas III variera. Planen kan eftersträva att bevisa läkemedlets överlägsenhet eller jämförbarhet i jämförelse med en etablerad läkemedelsbehandling. Om det inte ännu existerar en etablerad läkemedelsbehandling jämförs läkemedlet ofta med den symptomatiska behandlingen. Studierna förutsätter ofta randomisering, men blindning eller tillämpande av placebokontroll är ofta inte möjliga redan på grund av läkemedlets biverkningar.

Inom EU kräver försäljningstillståndsmyndigheten att nya cancerläkemedel ska ha en effekt på patientens överlevnadstid. Beträffande cancersjukdomar som spridit sig betyder detta i regel en effekt på den progressionsfria överlevnadstiden (progression-free survival, PFS) eller den totala överlevnadstiden (overall survival, OS) eller bägge. Vid utvärderingen av försäljningstillstånd tillämpas inte ett otvetydigt tidskriterium, istället utvärderas frågan från fall till fall utifrån patientgruppen, sjukdomen och läkemedlets biverkningsprofil: vid



FOTO: MIKKO TORVÄNEN

Mera svensk- språkiga artiklar på *sic.fimea.fi*

metastaserad cancer i bukspottkörteln kan en förlängning av medianen för överlevnadstiden med 2 eller 3 månader anses vara kliniskt betydande, men vid prostatacancer med en god prognos anses den inte nödvändigtvis vara väsentlig. I samband med utvärderingen av försäljningstillstånd fäster man nu mer uppmärksamhet även vid mätare för livskvalitet. Tillsvidare rekommenderas användningen av dem dock inte som en primär mätare för effekten.

Utvärdering av säkerheten hos ett cancerläkemedel kräver separat övervägande i respektive fall

Vid behandlingen av en allvarlig sjukdom måste man undvika ofta godkända även allvarliga biverkningar. Förfarandet för bevisande av säkerheten hos ett cancerläkemedel och för riskhantering är i princip det samma som för övriga läkemedel. Övergripande säkerhetsinformation rapporteras för alla kliniska och även icke-kliniska studier.

Informationen om läkemedlets biverkningar och riskhanteringsplanen utvärderas parallellt med effekten som ett led i försäljningstillstandsprocessen. Biverkningar som upptäckts i samband med kliniska studier ska i regel rapporteras enligt etablerade skalor beträffande såväl allvarlighetsgraden som förekomsten.

Utvärderingen av ett nytt cancerläkemedels säkerhet kräver kanske ännu mer övervägande från fall till fall än utvärderingen av effekten. Det är självklart att det förekommer stora skillnader i biverkningarna hos olika grupper av cancerläkemedel. Cytostatika, målsökande cancerläkemedel och immunoterapier kan alla orsaka allvarliga och långvariga biverkningar som är av mycket olika typ. Rapporteringen av biverkningar påträffade i samband med kliniska studier av cancerläkemedel är som bäst föremål för utveckling på EU-nivå för att man i fortsättningen ska bättre kunna beakta till exempel tiden som biverkningarna pågår.

Utvärderingen av försäljningstillstånd tar inte ställning till de ekonomiska aspekterna

En aktiv klinisk utveckling av cancersjukdomar kräver att kriterierna för ett försäljningstillstånd uppdateras kontinuerligt. Det har till och med föreslagits att man ska frångå de traditionella studiefaserna inom läkemedelsutveckling och ersätta stora, på en bestämd klinisk indikation baserade studier i fas III med kliniska studier som baserar sig på andra faktorer. Ett exempel på en sådan modell är studier som omfattar patienter med olika typer av cancer som väljs utifrån en mutation i tumören istället för utifrån en klinisk indikation. Då man betraktar frågan ur försäljningstillståndssynvinkel ligger det dock inte för närvarande någon tydlig förändring inom synhåll. Det är dock uppenbart att läkemedlets användningsindikationer kommer att bli ännu mer precisa och att biomarkörer som prognostiserar behandlingens effekt och utvecklingen av diagnostiken parallellt med läkemedelsutvecklingen är av allt större betydelse. Samtidigt blir dialogen mellan myndigheterna, läkemedelsindustrin, de som ordinerar läkemedel och akademiska forskare och den vetenskapliga rådgivningen allt viktigare.

Beviljandet av försäljningstillstånd för ett cancerläkemedel är en vetenskaplig utvärderingsprocess i vilken behandlas läkemedlets kvalitetsmässiga, icke-kliniska och kliniska dokumentation. En förutsättning är att förhållandet mellan läkemedlets nytta och biverkningar är positiv på basis av vetenskapliga forskningsbevis. Behandlingen av försäljningstillstånd tar inte ställning till de ekonomiska aspekterna – det är istället personerna som använder läkemedlet och till exempel myndigheterna som svarar för besluten om ersättningsbarhet som fattar besluten beträffande dem. Hittills har det dock i praktiken varit så att nästan alla cancerläkemedel som beviljats försäljningstillstånd har i Europa även varit i klinisk användning som motsvarar deras användningsindikation. ■

Litteratur

Draft concept paper on the need to revise the "Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man" in order to provide guidance on the reporting of safety data from clinical trials. EMA/130525/2015.

European Medicines Agency. Annual Report 2014. www.ema.europa.eu

Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4.

ICH guideline S9 on nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/646107/2008.