

Oslo, 6. desember 2017

## Foreløpige innspill til reviderte nasjonale retningslinjer for bruk av nye legemidler før markedsføringstillatelse

### Innledning

Legemiddelindustrien (LMI) takker for muligheten til å levere et nytt skriftlig innspill til arbeidsgruppen som skal utarbeide nasjonale retningslinjer for bruk av nye legemidler før markedsføringstillatelse (MT), basert på reviderte forslag som ble presentert for LMI den 14. november i et møte hos Helse Sør-Øst. Innledningsvis ønsker vi å understreke at de reviderte forslagene fra arbeidsgruppen er en forbedring fra første utkast som LMI leverte innspill til tidligere i høst. Dette er etter vårt syn positivt, men vi er fortsatt bekymret for konsekvensene av en eventuell implementering av arbeidsgruppens forslag vil medføre for pasientene.

Det er viktig for LMI å påpeke at ordninger som tilrettelegger for bruk før markedsføringstillatelse (MT) har eksistert i lang tid. Dette er for å sørge for at pasienter som ikke har andre legemiddelalternativ, kan få muligheten til å søke om tilgang til ny utprøvende behandling, som hverken har pris eller MT i Norge, og som regel heller ikke i andre land. Vanligvis er dette enkeltpasienter som har et helt spesifikt behov, hvor enkeltleger har hørt om utprøvende behandling som kan ha effekt.

I de senere år har det kommet en rekke nye legemidler, blant annet innen onkologi, som har medført store behandlingsforbedringer. Pasienter og leger er godt informert om hva som er under utvikling og bruker ressurser på å skaffe seg informasjon om, og tilgang til, disse legemidlene.

Utfordringen som skisseres i mandatet er at det er flere tilgangsfomer for nye legemidler før MT uten at det er fastlagte krav til kostnadsfordeling mellom sykehus og tilbyder. Dagens praksis er at legemidlene tilbys gratis, eller til en redusert kostnad frem til MT. Deretter betales det markedspris, men i enkelte tilfeller har produsenten valgt å dekke legemiddelkostnaden for pasienter som er innrullert i Compassionate Use Program (CUP)/Compassionate Use Named Patient (CUNP)-program i hele behandlingsperioden. Sykehusene opplever at dette medfører uforutsigbare utgifter frem til evt godkjenning i Beslutningsforum, eventuelt at utgiftene vedvarer dersom legemidler ikke innføres til bruk ved norske sykehus (avslag i Beslutningsforum).

Det er flere benevnelser som brukes for ulike ordninger som tilrettelegger for bruk av legemidler før MT, og LMI mener det er behov for å tydeliggjøre regelverket som gjelder for de ulike ordningene. Vi viser også til Legemiddelverkets (SLV) omtale av de ulike ordningene slik at vi bruker samme begreper: <https://legemiddelverket.no/nyheter/bruk-av-nye-legemidler-i-offentlige-sykehus-for-beslutning-om-finansiering>

Legemidler som ikke har MT i Norge, kan likevel bli gjort tilgjengelige for norske pasienter dersom det er et medisinsk behov. Dette kan gjøres som godkjenningsfritak, Compassionate Use Named Patient-program eller Compassionate Use Programme.

- Godkjenningsfritak

Ordningen gjelder for import av legemidler med MT i andre EU/EØS-land eller USA, men ikke i Norge. Dette kan være for gamle eller nye legemidler hvor behandlende lege søker om godkjenningsfritak for produktet til enkeltpasienter, eller til bruk på egen avdeling. Godkjenningsfritak er et godt innarbeidet system i Norge, hvor det for de fleste legemidler er tilstrekkelig å notisere SLV om forskrivningen. Grossist importerer legemidlet fra en annen grossist i utlandet, apoteket leverer ut legemiddelet og pasienten/avdelingen betaler for det. Ordningen er en norsk ordning som er hjemlet i [Forskrift om legemidler §2-5](#), og kalles også registreringsfritak. Andre land i Europa har lignende ordninger.

I og med at Norge er blant Europas minste marked, og har blant de laveste europeiske legemiddelprisene, er det naturlig at ikke alle legemidler, styrker, legemiddelformer og pakningsstørrelser er tilgjengelige i Norge. Denne ordningen gir derfor pasienter tilgang til legemidler som ellers ikke godkjennes og markedsføres i Norge gjennom ordinære godkjenningsprosedyrer.

Det søkes ofte godkjenning for nye legemidler nesten samtidig i EU og USA, og de blir derfor tilgjengelig nesten samtidig i disse markedene. Godkjenningsfritak er derfor mest brukt for eldre, eksisterende legemidler som ikke søkes godkjent i Norge.

- Compassionate Use Programme

En annen måte å få tilgang på er gjennom Compassionate Use Programme (CUP). Dette er programmer initiert av produsenten (legemiddelfirmaet), og som har som formål å tilby legemiddelet til trengende pasienter mens det er under evaluering for markedsføringstillatelse. Compassionate Use Program kan tilbys der man ser at pasienter har effekt av den utprøvende behandlingen, og det er et udekket medisinsk behov for legemidlet. Firmaet kan også benytte anledningen til å samle inn ytterligere bivirkningsdata for å komplettere sikkerhetsinformasjon om legemidlet.

Compassionate Use Program er hjemlet i Article 83 i [Regulation \(EC\) No 726/2004](#) (forordningen). Legemiddelverket har også gitt utdypende informasjon om [CUP på sine nettsider](#). Forordningen setter blant annet krav til pasientgrupper som ordningen skal gjelde for, og en tidsbegrensning i og med at CUP kan gjøres tilgjengelig for pasienter «...who can not be treated satisfactorily by an authorised medicinal product». CUP ligner en klinisk studie, og det er legemiddelfirmaet som utarbeider dokumentasjonspakken med blant annet "Investigators Brochure" og protokoll for behandlingen, og dette godkjennes av Legemiddelverket. En CUP er en omfattende prosess for et legemiddelfirma, hvor det er flere globale systemer som må etableres, blant annet innenfor produksjon, logistikk, regulatoriske prosedyrer, bivirkningsovervåkning og oppfølging. Det er dermed ikke bare opp til det lokale norske kontoret å avgjøre om en CUP kan startes i Norge, men er ofte en avgjørelse som tas ved et legemiddelfirmas hovedkontor. I en CUP er det produsenten som betaler for legemidlet i hele behandlingsperioden, akkurat som i en klinisk studie. Forskjellen er at inklusjonen av nye pasienter til en CUP ifølge regelverket må stoppe ved MT, men pasienter «on-protocol» kan fortsette også etter MT. Compassionate Use Program pågår i en begrenset periode.

- Compassionate Use Named Patient (CUNP)

For nye legemidler som ikke nødvendigvis har MT i andre land kan Legemiddelverket godkjenne at disse brukes av norske pasienter. Bruken av disse legemidlene godkjennes etter samme regelverk som for godkjenningsfritak (Forskrift om legemidler § 2-5), selv om legemidlet ikke har MT i EU/EØS eller USA. Normalt får pasienten tilgang til legemidlet gratis frem til MT, men det

kan også settes en pris. Denne godkjenningsordningen er viktig når det er snakk om få pasienter, også når det er viktig med rask saksbehandling.

Ettersom det finnes flere måter pasienter kan få tilgang til innovativ behandling før MT har LMI forståelse for sykehusenes behov for å sikre en oversikt over art og omfang av bruk av nye legemidler som ikke har MT i Norge. Videre har LMI forståelse for at det kan være en utfordring at det i enkelte tilfeller kan medføre en uforutsigbar økonomisk belastning for sykehuset når legemidlet får godkjent MT og pris, og/eller i tilfeller der Beslutningsforum vedtar å ikke innføre behandlingen i Norge, for pasienter som mottar den aktuelle behandlingen.

Samtidig er det først og fremst viktig å ikke glemme hvorfor legemidler blir tatt i bruk tidlig, nettopp fordi de dekker et viktig pasientbehov. Bakgrunnen for, og hensikten med ordningene som skisseres innledningsvis er pasientens behov for effektiv medisinsk behandling. Det trer i kraft når etablert behandling ikke har ønsket effekt, og er for mange pasienter et viktig sikkerhetsnett.

Inkluderbarhet i kliniske studier vurderes alltid først. For pasienter som ikke har mulighet til å delta i studier, ikke kan vente til legemiddelet blir tilgjengelig på det norske markedet, og hvor godkjent behandling ikke har ønsket effekt, kan både CUP, CUNP og godkjenningsfritak være livreddende.

Forutsetningene for bruk av CUP, CUNP og godkjenningsfritak er tydelig om at det er den medisinske begrunnelsen som er avgjørende, og pasientbehovet som er hovedfokus.

Dessverre forårsaker også nedgangen i antall kliniske studier i Norge de siste årene økt behov for tilgang til ikke-godkjente legemidler for norske pasienter.

Legemiddelindustrien mener at pasientbehovet ikke er tilstrekkelig ivaretatt i arbeidsgruppens mandat. Dette er etter vårt syn urovekkende med tanke på at bakgrunnen for tidlig tilgang til legemidler nettopp er å sørge for et sikkerhetsnett for effektiv medisinsk behandling av pasienter som ikke har noe annet alternativ. Legemiddelindustrien er kritisk til at pasientforeningene ikke har vært involvert i innspillprosessen. Konsekvensene av implementeringen av arbeidsgruppens forslag vil ramme norske pasienter ettersom det er vanskelig å se for seg at Norge vil øke sin andel CUP etter forslagene fra arbeidsgruppen. Det vil derfor etter vårt syn være nødvendig å innhente deres kommentarer og innspill til forslagene. Etter det LMI erfarer har heller ikke spesialistforeningene hatt mulighet til å vurdere og kommentere arbeidsgruppens forslag. Det er spesialistene, som på vegne av pasienten, etterspør nye medikamenter før MT, dersom det medisinske behovet er tilstede. Det er etter LMIs syn urovekkende at to sentrale aktører som benytter seg av, og har behov for, disse ordningene ikke har hatt mulighet til å ytre sine innspill og vurderinger til arbeidsgruppens forslag.

## Arbeidsgruppens foreløpige forslag

### 1. Vilkår for å bruke nye legemidler før MT

1.1 Alle nye legemidler som tilbys til grupper av pasienter før MT (utenfor kliniske studier) bør være godkjent com Compassionate Use Program (CUP).

Compassionate Use Program er et program som ligner en klinisk studie som initieres av legemiddelfirmaet, og har som formål å tilby legemiddelet til pasienter som har et medisinsk behov mens det er under evaluering for markedsføringstillatelse. Det er legemiddelfirmaets hovedkontor som beslutter om CUP kan igangsettes, og i enkelte tilfeller er det begrensninger for hvor mange pasienter hvert land kan inkludere. Lokale kontorer i Norge har liten eller ingen påvirkninger på denne beslutningen, eller i hvilke land CUP skal gjennomføres. CUP er i tillegg tid- og ressurskrevende å sette i gang. Det er i løpet av de siste årene gjennomført svært få CUP'er i Norge.

Et absolutt krav om at all bruk før MT skal være gjennom CUP vil trolig medføre dårligere/svekket tilgang til legemidler før MT. Legemiddelindustrien er derfor glad for at dette ikke er et absolutt krav, men at det anbefales at dette godkjennes som CUP.

Legemidler til bruk i CUP/CUNP er i en svært tidlig fase i sin livssyklus, og produksjonskapasiteten for legemidlet er ikke nødvendigvis høyt. Det kan derfor være nødvendig å begrense antall pasienter. Et særnorsk krav om at alle eller ingen pasienter skal få tilbudet, vil trolig medføre at ingen norske pasienter kan få et slikt tilbud.

1.2 Eller: Forskrivning på godkjenningfritak/CUNP til enkeltpasient eller til bruk ved institusjon skal avklares med beslutningstaker som bestemt i helseforetakenes prosedyrer. Det er svært viktig at forskrivning etter godkjenningfritak/CUNP til enkeltpasienter består, noe arbeidsgruppen også foreslår. I tilfeller hvor pasientpopulasjonen er svært liten er det lite hensiktsmessig å sette i gang et større program. I disse tilfellene er godkjenningfritak/CUNP et godt alternativ som kan sikre at det medisinske behovet til pasienten blir ivaretatt - det er et viktig sikkerhetsnett for enkeltpasienter.

Det er viktig å understreke at muligheten for å søke om legemidler via godkjenningfritak/CUNP etter søknad fra lege ikke på noen måte skal kommuniseres/markedsføres aktivt fra produsentens side. Det skal utelukkende være en respons fra industriens side for pasienter med medisinsk behov.

Forslaget om at godkjenningfritak skal avklares med beslutningstaker i helseforetakenes prosedyrer bør ikke medføre forlenget tid til godkjenning, eller merarbeid for behandlende lege.

1.3 For all bruk av nye legemidler før MT må det foreligge en godkjent standardavtale mellom helseforetak og leverandør for det aktuelle legemidlet. Legemiddelindustrien har forståelse for at sykehusene ønsker et oversiktlig og ryddig system for bruk av legemidler før MT. Absolutte krav i standardavtaler kan imidlertid medføre et svært rigid system som ikke ivaretar eller tilrettelegger for ulikheter i sykdomsgrupper og behandlingsregimer. Det er viktig at det legges opp til fleksibilitet og mulighet for tilpasninger i enkeltavtaler, avhengig av behandlingsomstendighetene, for eksempel livslang behandling versus en kort periode.

## 2.0 Avtalevilkår for å bruke nye legemidler før MT

2.1 Bruk av nye legemidler før MT skal være godkjent i henhold til prosedyren fastsatt av de regionale fagdirektører

Viser til kommentar til punkt 1.3

2.2 Det skal foreligge en standardavtale mellom helseforetaket og leverandør av det aktuelle legemidlet.

Viser til kommentar til punkt 1.3

2.3 Det er ikke anledning til å endre i vilkårene i standardavtalen m.m. det foreligger en beslutning fra nasjonalt fagdirektørmøte

Viser til kommentaren til punkt 1.3

2.3 Standardavtale kan inngås av de enkelte HF og kopi sendes umiddelbart til LIS  
Legemiddelindustrien har ingen kommentar til dette punktet.

### 3.0 Vilkår i «standardavtale»

3.1 Prisen for legemidlet settes lik null så lenge pasienten er i behandling. Alle utgifter til legemidlet og leveringskostnader for alle ledd i forsyningskjeden (grossist, apotek) skal dekkes av leverandør, inkludert transportkostnader og evt. myndighetsbestemte avgifter.

Legemiddelindustrien mener det er urimelig at industrien skal dekke kostnader utover utgifter til innkjøp av legemiddelet fra legemiddelprodusenten. Legemiddelprodusenten skal ikke måtte dekke utgifter som fremkommer i andre ledd i verdikjeden, slik som for grossister, apotek, til transport, myndighetsbestemte avgifter, eller til andre parter. Industrien kan ikke ta ansvar for andre utgifter enn de som fremkommer direkte fra våre egne produkter og tjenester vi leverer.

Forslaget om at pris settes lik null så lenge pasienten er i behandling er dessuten et sterkt signal om at myndighetene ikke verdsetter nye, innovative produkter som legemiddelindustrien frembringer. Etter et vedtak i Beslutningsforum mener LMI det er rimelig at staten overtar ansvaret for finansieringen. Legemiddelindustrien mener det er urimelig at industrien skal påta seg forpliktelse etter at Beslutningsforum har konkludert om et legemiddel kan tas i bruk. Forslaget til arbeidsgruppen kan også bidra til et underliggende insitament for at et vedtak i Beslutningsforum trekkes ut i tid. Konsekvensene av et slikt krav er at det kan bli svært krevende for industrien å sette i gang CUP/CUNP for legemidler som må benyttes over lengre tid.

### 3.2 Legemidlet må distribueres via vanlige salgskanaler dvs. gjennom godkjente legemiddelgrossister og apotek

Distribusjon av legemidler skal følge såkalt Good Distribution Practice. Grossistene importerer godkjente legemidler som enten har MT i Norge, eller tas inn basert på godkjenningsfritak, med MT i utlandet. Legemidler til bruk i kliniske studier, CUP eller CUNP er ikke godkjente og legemiddelselskapene importerer disse etter egne importtillatelser. Grossist er derfor ikke involvert i denne prosessen. Legemiddelindustrien er av den oppfatning at den kommersielle distribusjonskjeden grossist/apotek tar seg av den kommersielle distribusjonen av legemidler som har MT, enten i Norge eller i utlandet (tradisjonelt godkjenningsfritak), og at legemiddelselskapene leverer legemidler uten MT (kliniske studier, CUP og CUNP).

3.3 Hvis et legemiddel tilbys iht. denne avtalen, må de samme vilkårene gjelde i hele behandlingsforløpet for de aktuelle pasientene frem til beslutning om innføring. Dersom legemidler besluttet ikke innført gjelder avtalen så lenge pasienten trenger behandling. Det er urimelig at industrien skal påta seg det økonomiske ansvaret for behandling etter vedtak i Beslutningsforum. Legemiddelindustrien mener at det må settes et tydelig skille for når staten overtar finansieringsansvaret, som er naturlig at inntreffer når et vedtak i Beslutningsforum foreligger. Samtidig ser LMI at det kan oppstå ulike dilemma ved et avslag i Beslutningsforum, og vi ønsker å bidra i den videre diskusjonen, og med potensielle løsningsforslag for å sikre en smidig og bærekraftig løsning for alle parter.

Viser videre til LMI sin kommentar ovenfor til punkt 3.1

## 4.0 Forslag til fremgangsmåte og kontroll

4.1 Sykehusinnkjøp HF, avd. legemidler (LIS) gis mandat til å inngå nasjonale avtaler om bruk av nye legemidler uten markedsføringstillatelse i CUP på vegne av de regionale fagdirektørene etter vilkårene fastsatt i denne retningslinjen. SLV orienterer LIS når de mottar søknad. Legemiddelindustrien har ingen kommentar til dette punktet.

4.2 Helseforetakene og leverandør av legemiddel på godkjenningsfritak kan inngå standardavtale. Kopi av avtalen sendes til LIS, som til enhver tid skal ha oversikt over all bruk av nye legemidler uten MT.

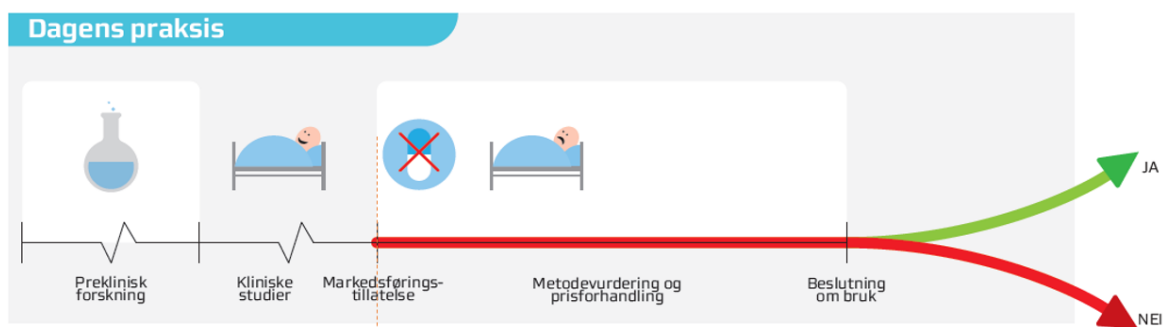
Legemiddelindustrien har ingen kommentar til dette punktet.

4.3 Sykehusapotekene HF gis i oppgave å kontrollere at bestillingen av nye legemidler uten markedsføringstillatelse oppfyller kravene i retningslinjen som i praksis vil si at det foreligger en godkjent standardavtale.

Legemiddelindustrien har ingen kommentarer til dette punktet.

## 5.0 Overgang fra utprøvende behandling til beslutning om bruk

Overgangen fra forskning og utprøvende behandling til beslutning om finansiering kan i mange tilfeller være tidkrevende. Ofte vil konklusjoner fra Beslutningsforum foreligge en stund etter at MT er gitt. Gjennom programmer som CUNP og CUP har pasienter som ikke deltar i en klinisk studie, og som har et stort medisinsk behov, mulighet for å ta i bruk nye behandlingsmetoder på et tidlig stadium. Det vil fortsatt være en periode mellom MT og endelig vedtak i Beslutningsforum hvor ikke alle pasienter har tilgang til det nyeste av behandling. Det er i denne perioden unntaksordningen skal inntreffe, men erfaringene viser at den både er uavklart og ulikt praktisert. Legemiddelindustrien anerkjenner at det er en del utfordringer knyttet til denne perioden, og vi bidrar gjerne i diskusjoner om løsningsforslag.



## 6.0 Konklusjon

Legemiddelindustrien merker seg den positive endringen fra første utkast til forslag fra arbeidsgruppen som LMI kommenterte tidligere i høst, til nåværende forslag. Samtidig synes LMI det fortsatt er problematisk med forslaget om at det at industrien fortsatt skal stå ansvarlig for finansieringen av legemiddelet ved et avslag i Beslutningsforum. Dette medfører at all risiko faller på industrien, og det bidrar heller ikke til å gi Beslutningsforum insentiv til rask beslutning. Videre er signalet om at pris settes til null for hele behandlingsforløpet til pasienten et sterkt signal om at produktene industrien forsker frem og utvikler, blant annet i samarbeid med ledende norske forskningsmiljøer, ikke blir verdsatt.

Ved et avslag i Beslutningsforum for et produkt som pasienter har tatt i bruk før MT forstår LMI at det vil oppstå ulike problemstillinger. Her ønsker vi å være imøtekommende og bidra til ulike forslag til løsninger som er bærekraftig for alle parter.

Legemiddelindustrien er bekymret over at arbeidsgruppens forslag til tiltak vil medføre mindre muligheter for pasienter til å ta innovative behandlinger tidlig i bruk. I tillegg mener vi at enkelte av forslagene til arbeidsgruppen strider mot vedtatt politikk. Legemiddelmeldingen er tydelig om at det skal tilrettelegges for forskning og innovasjon, og sikre likeverdig og rask tilgang til effektive legemidler. Samtidig arbeides det med en egen Helseindustrimelding som blant annet skal sørge for:

- Et tydeligere innovasjonsmandat for hele helsesektoren, og sørge for mer innovasjon i offentlige anskaffelser, slik at hjemmemarkedet styrkes.
- Bedre tilrettelegging for kliniske studier og bruk av helseregistre.
- Sørge for at forskningen når pasientene gjennom sterkere kultur og bedre insentiver for kommersialisering.

Signalene arbeidsgruppen sender på bakgrunn av de enkelte forslagene er ønsket om redusert tidlig bruk av legemidler, og en devaluering av innovasjonsverdien av produktene industrien bringer til markedet. Dette bidrar ikke til å styrke utviklingen av norsk legemiddelindustri, noe som vil være i strid med Regjeringserklæringen:

*«Regjeringen vil legge til rette for en sterk utvikling i norsk legemiddelindustri med sikte på et bedre tilbud til pasientene, økt verdiskaping og flere trygge arbeidsplasser.»* Regjeringserklæringen 2013

Legemiddelindustrien er bekymret for konsekvensene en eventuell implementering av arbeidsgruppens forslag vil medføre for norske pasienter. Forslag til vilkår som arbeidsgruppen presenterer kan medføre at flere selskaper vegrer seg fra å igangsette CUP og CUNP, ettersom risikoen i mange tilfeller kan være svært stor. Dette vil sannsynligvis ramme kronisk syke pasienter eller pasienter med behov for langvarig behandling.

Det overordnede målet må være at tilgang til legemidler skal være til nytte for pasienten og samfunnet, og samtidig bidra til ny innovasjon. Det er viktig at disse elementene er ivaretatt i en helhetlig legemiddelpolitikk og videreføres i praksis slik at det stimuleres til et innovasjonsfremmende marked som vi gagne pasienter, samfunn og helseindustri.

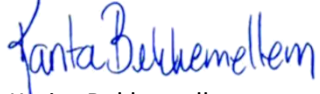
## 7.0 Tilleggs kommentar

I telefonsamtale med Michael Vester den 05.12.2017 ble vi informert om ny endring i forslaget som innebærer at kravene skal kun gjelde for legemidler på en positiv liste bestemt av Legemiddelverket.

Legemiddelindustrien ønsker å komme tilbake til kommentarer til dette forslaget når endelig rapport fra arbeidsgruppen foreligger.

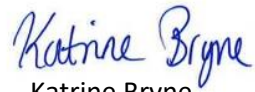
Med vennlig hilsen

**Legemiddelindustrien (LMI)**



Karita Bekkemellem

Adm. direktør



Katrine Bryne

Seniorrådgiver



Inge Johansen

Seniorrådgiver