

LÆGEMIDDEL
STYRELSEN

København d. 10. juli 2008

DANISH MEDICINES AGENCY

Klinikchef, professor, dr. med. Hans von der Maase
Onkologisk afd., Finsencentret, Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø

Vedrørende behandling af mesotheliom (lungehindekræft) med Alimta® (pemetrexed)

Alimta (pemetrexed) blev godkendt i EU den 20. september 2004 til behandling af patienter med lungehindekræft (mesotheliom) – som ikke kan behandles kirurgisk – i kombination med cisplatin. Alimta er det eneste lægemiddel, som specifikt er godkendt til denne indikation.

Grundlaget for godkendelsen er et kontrolleret klinisk forsøg, der omfattede 456 patienter, hvor kombinationen blev sammenlignet med cisplatin alene. Den mediane overlevelse var henholdsvis 12,1 måneder og 9,3 måneder. Overlevelsesgevinsten på knap 3 måneder er statistisk signifikant.

I et svar til Folketingets Sundhedsudvalg (Spørgsmål 5381) den 25. juni 2007 udtrykte Lægemiddelstyrelsen den holdning, at kombinationen af Alimta® og cisplatin er den *bedst dokumenterede* medicinske behandling af lungehindekræft. Den udtalelse betyder alene, at ovennævnte undersøgelse var det hidtil eneste kontrollerede fase-III forsøg ved mesotheliom. Alimta® ville ikke kunne godkendes af de europæiske lægemiddelmyndigheder, uden at en sådan undersøgelse havde foreligget. I udtalelsen "*bedst dokumenterede*" ligger også, at den øvrige publicerede videnskabelige litteratur kun indeholder fase II undersøgelser med relativt få patienter i hver enkelt undersøgelse.

Undertegnede har senere gentagne gange, både i researchfasen og i et direkte interview forklaret journalist Mette Frisk, DR, at sponsor (Eli Lilly) og investigatorene ved at sammenligne kombinationen af Alimta® og cisplatin med monoterapi med cisplatin har valgt en komparator i kontrolarmen, hvor sandsynligheden for et positivt resultat var meget stor. Alimta® havde nemlig allerede i en fase II undersøgelse, hvori indgik 64 kemoterapinaive patienter med metastatisk pleuralt mesotheliom, vist sig at være aktivt med en overall tumor response rate på 17,9% (8,9%-30,4%, 95% konfidensinterval).

Havde man i stedet valgt at sammenligne Alimta® og cisplatin med et andet accepteret "doublet" regime (fex. platin + vinorelbin eller platin + gemcitabin), havde forskellen mellem de 2 regimer med stor sandsynlighed været mindre eller måske ikke eksisterende. Ud fra et regulatorisk synspunkt kunne myndighederne ikke have krævet, at sponsor fremlagde et klinisk forsøg med "doublet" versus "doublet", idet platin som monoterapi på det pågældende tidspunkt var en valid komparator. Det ville næppe være tilfældet i dag.

Som nævnt ovenfor er Alimta® det eneste lægemiddel, som er godkendt af lægemiddelmyndighederne i Danmark og EU til behandling af metastatisk pleuralt mesotheliom. Hertil kan nu lægges cisplatin, idet dette cytotoxikum først den 20. september 2004 blev



”blåstemplet” ved at være omtalt i produktinformationen for Alimta®, uagtet at det i en lang årrække har været anset som et af de mest aktive lægemidler til lungehindekræft.

I den sammenhæng trænger to spørgsmål sig på: 1) Fandtes der ingen anerkendt medicinsk behandling af lungehindekræft før 20. september 2004? 2) Forpligter en myndighedsgodkendelse (en markedsføringstilladelse) danske og europæiske læger til samtidigt at indføre den godkendte behandling?

Ad 1. Historisk har godkendelse af kræftlægemidler været lidet præskriptiv hvad angår indikationsområder, dvs. at myndighederne i betydelig grad har overladt det til sagkyndige læger at bedømme den videnskabelige evidens for at cytotoxika og kombinationer af cytotoxika havde effekt ved en bestemt kræftlidelse. I Danmark var indikationsområdet for de fleste ældre kræftlægemidler udtrykt ved ordlyden ”*visse maligne lidelser*”, uden nærmere angivelse af anatomisk region, histologisk type, klinisk stadium etc. Det var bl.a. i mange år tilfældet for cisplatin og vinorelbin. Denne holdning har fuldstændig ændret sig over de seneste 10-15 år, hvor indikationsområderne bliver mere og mere restriktive og præskriptive for at reflektere in- og eksklusionskriterier for den patientpopulation, som indgår i de pivotale kliniske registreringsforsøg. Dette paradigmeskift kan derfor få den absurde konsekvens, at en ældre veletableret behandling, som står beskrevet i terapiguider og tekster tilsyneladende ikke er godkendt af lægemiddelmyndighederne.

En oversigtsartikel fra 1996 af Ong og Vogelzang (JCO 1996;14:1007-17) beskriver en række cytotoxika med aktivitet over for metastatisk pleuralt mesotheliom. Her skal nævnes doxorubicin, epirubicin, mitomycin, cyclophosphamid, ifosfamid, cisplatin og carboplatin foruden antifolater. Desuden kan nævnes gemcitabin og vinorelbin som pga. relativt beskeden toksicitet er velegnede til at kombineres med platinderivater.

Man kan med rimelighed konkludere, at der også før 20. september 2004 fandtes en række anerkendte palliative kemoterapier mod mesotheliom. Undertegnede har forsøgt at forklare journalist Mette Frisk forholdet mellem den evidens, der fremgår af publiceret litteratur, terapiguider og tekster og den mere snævre viden lægemiddelmyndighederne ligger inde med i form af meget produktspecifik klinisk dokumentation, som er fremlagt af indehaveren af en markedsføringstilladelse.

Ved anerkendt terapi skal her forstås den terapi, som kliniske eksperter kan blive enige om på basis af den foreliggende videnskabelige litteratur og resultater af igangværende kliniske forsøg.

Ad 2. En markedsføringstilladelse betyder i princippet kun, at et lægemiddel lever op til nogle nærmere definerede krav til kvalitet, sikkerhed og virkning, samt at det såkaldte benefit/risk forhold er positivt. Hvorvidt lægemidlet herefter skal tages i brug, beror først og fremmest på, om de kliniske eksperter på området finder, at det pågældende lægemiddel frembyder en terapeutisk fordel i forhold til hidtil anerkendt behandling, men også om sygehusejere og centrale sundhedsmyndigheder vil anbefale den. I og med at læger i Danmark har fri ordinationsret, er der heller ingen forpligtelse til at tage et nyt markedsført lægemiddel i brug, hvis den pågældende læge ud fra sin ekspertviden anser, at en anden etableret behandling kan have ligeværdig terapeutisk

effekt. Det er derfor min opfattelse, at lægerne på onkologisk afdeling på Rigshospitalet kunne fortsætte med den kombinationskemoterapi, man allerede anvendte, idet der ikke var belæg for at antage at behandling med cisplatin + Alimta® ville være markant bedre. Den beslutning kan heller ikke kritiseres, når man læser de publicerede resultater af den anvendte behandling med cisplatin + vinorelbine (Br J Cancer. 2008;99:44-50)

Med venlig hilsen

Jens Ersbøll