
Off-label bruk av legemidler

Øyvind Melien, kst. avd. sjef/overlege
Avd. for klinisk farmakologi, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Statens legemiddelverk

Seminar om legemiddelsikkerhet hos barn
Nasjonalt tverrfaglig kompetansenettverk for legemidler til barn
Oslo, 10. september 2009

”On-label” og ”Off-label”

On-label:

Forskrivning av legemiddel i henhold til godkjent bruksområde

Off-label:

Forskrivning av registrert legemiddel utenfor godkjent bruksområde som ved annen

- Sykdomstilstand
- Pasientpopulasjon (e.g. barn)
- Administrasjonsvei
- Dose

M.a.o. off-label bruk kun relevant for et legemiddel som er on-label

Omfang av Off-label bruk

Off-label:

- *I en undersøkelse over forskrivning av 160 vanlige legemidler utgjorde off-label forskrivning **21%**, hvorav 73% ble vist å ha liten eller ingen vitenskapelig dokumentasjon*

Radley DC et al. Arch Intern Med 2006;166:1021-6.

- **Pediatri:** opptil 90% av forskrivning off-label

Gazarian et al. Med J Aust 2006;185:544-8

- **Cancerterapi:** 50-70% off-label

Ratner M & Gura T Nature Biotech 2008;26:867-75

Drivkrefter for Off-label-bruk

Prosesser for off-label bruk starter så snart et nytt legemiddel er godkjent

Drivkreftene:

- Vitenskapelige/kliniske miljøer vil undersøke om nye substanser kan være effektive i andre brukssituasjoner utover gitt godkjenning
 - Kommersielle interesser for industrien ved det økte marked off-label bruk introduserer
-

Off-label bruk

Fordeler?

- Kan resultere i "innovasjoner" i klinisk praksis og tilføre nye behandlingsmuligheter ved alvorlig sykdom, der andre tilbud ikke finnes.
-

Off-label bruk

Problemene

- Kan resultere i introduksjon av legemidler *uten (nevneverdig) effekt*, idet effekt ved ny bruk ikke er avklart eller dokumentert
 - **Utilsiktet toksisitet og bivirkninger** ved tilstander, pasientpopulasjoner, doser og administrasjonsformer der substans ikke er blitt undersøkt
-

Off-label bruk

Problemene

- Fjerner incentiver for industrien til å gjennomføre kontrollerte kliniske studier
 - Fjerner incentiver for pasienter til å delta i kontrollerte studier om disse iverksettes, bl.a. da pasientene ikke vil utsette seg for risiko for placebo-behandling, når aktiv substans kan fås off-label
-

Off-label bruk

Problemene

- Underminerer hele det regulatoriske system for evaluering og godkjenning av nye legemidler
-

Off-label bruk

Veiene fremover

- Spesifikke strategier i forhold til terapiområder med stort omfang av off-label bruk
 - **Pediatri:** Årsakene ligger ikke minst i historisk lav dokumentasjonsgrad ved kliniske studier
 - Behov for **langsiktig strategi** for økt innsats innen kliniske studier på legemiddelbruk hos barn
-

Off-label bruk

Veiene fremover

- **Cancer:** Trolig et terapiområde der omfang av off-label bruk også i fremtiden vil være høyt, drevet frem av pasientenes forventninger, samt at industrien viser til høye kostnader for dokumentasjon av nye indikasjonsstillinger
 - Hvem tar ansvaret for å validere off-label bruken?
 - Eks. **USA:** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . Allianse av 21 kreftsentre: evaluerer informasjon om off-label bruk. NCCN-guidelines setter standard for off-label bruk i forhold til malpraksis
-

Er fase I-studier nok?

Veiene fremover

- **Cancer:** Kan gjennomføring av fase-I studier etter ordinært kotyme anses som tilstrekkelig for deretter å la NCCN overta ansvaret for den videre skjebne med introduksjon av et nytt kreftmiddel?

Prof. Epstein (law), University of Chicago in Wall Street Journal
May 2, 2009

Konsensus-anbefalinger vedrørende off-label (Australia):

Off-label klassifisert i 3 kategorier:

- 1. Rutinemessig off-label bruk kan anses forsvarlig når det foreligger "High-quality evidence" basert på evaluering av publiserte data om effekt og sikkerhet.
- 2. Off-label bruk i en forskningsmessig sammenheng (når "High-quality evidence" ikke foreligger)
- 3. Unntaksvis bruk, når pkt. 1 eller 2 ikke er oppfylt og begrunnet ut fra individuelle vurderinger.

Gazarian et al. Med J Aust 2006;185:544-8

Off-label problemstilling til drøfting i Norge

:

- Avastin versus Lucentis ved behandling av våt makuladegenerasjon (AMD)
 - Lucentis (Ranibizumab): godkjent ved AMD
 - Avastin (Bevacizumab): ikke godkjent ved AMD (men ved ulike cancerformer)
 - Begge medikamenter virker anti-angiogenetiske ved å blokkere VEGF (Vaskulær epidermal vekstfaktor) og derved karnydannelse
 - AMD: hyppigste årsak til synstap og blindhet i den vestlige verden. Såkalt våt AMD: mest aggressiv form. Ca. 2000-2500 nye tilfeller i Norge per år.
-

Hva sier Nasjonalt Råd for kvalitet og prioritering?

- Avastin er tatt i bruk off-label til behandling av våt AMD, ikke minst p.g.a. betydelig lavere pris enn Lucentis
 - Effekt av Avastin ikke dokumentert i større kliniske studier
 - Bruk av Avastin versus Lucentis drøftet i Nasjonalt Råd for kvalitet og prioritering (16.04.2007): ”Rådet fastslår at det er tillatt å benytte et legemiddel utenfor godkjent bruksområde i Norge. Forsvarlighetskravet gjelder ved behandlingen. Det finnes noe, men begrenset kunnskap om Avastin for AMD. Rådet anser slik behandling som utprøvende. Dette medfører krav til protokoll, ...”
-

Belysning av problemstilling off-label bruk

Avastin – Lucentis-saken tas opp i Regionalt legemiddelforum i Helse Sør-Øst

- Egen workshop i samarbeid mellom RLF, SLV, HDir og Kunnskapssenteret. Representasjon fra RHFene.
 - Status for dokumentasjon



Hva skjer i Europa?

Forespørsel til Piperska-gruppen

- Europeisk nettverk innenfor legemiddelområdet
 - Kartlegge status for håndtering av off-label bruk i Europa
 - Protokoller for off-label bruk av legemidler utbredt ved mange sykehus
 - Særskilt system for "pre launch" forskrivning i Frankrike
 - Protokoller for bruk av høykostlegemidler "post launch", nylig introdusert i Frankrike for å begrense uautorisert off-label bruk
 - Tendens til økt overvåking/gransking av off-label bruk særlig av høykostlegemidler
 - Trolig utvikling av felles retningslinjer for bruk og monitorering av legemidler "pre launch"
 - Samtidig et forsterket fokus fra landene i Europa på å finne "faktisk verdi" på nye legemidler
-