



HelseDirektoratet

Off-label bruk av legemidler

Hvilke prosesser foregår?

Øyvind Melien, seniorrådgiver

Hva foregår?

- Fase I. Arbeidsgruppe Statens legemiddelverk, Helsedirektoratet m.fl. Regulatoriske spørsmål.
- Fase II. Oppfølgende arbeidsgruppe
- Hva skjer internasjonalt?
- Kompetansenettverket for legemidler til barn

Arbeidsgruppe – fase I

Utgangspunkt:

Helsedirektoratet henvendte seg til Statens legemiddelverk for ”å drøfte, i et mer langsiktig perspektiv, om det kan sees fremgangsmåter som kan bidra til at legemiddelbruk i off-label sammenheng kan koples inn og bli gjenstand for evaluering hos regulatoriske myndigheter”

Møte 26.11.2010

Rapport fra arbeidsgruppe

Deltakelse: Statens legemiddelverk,
Helsedirektoratet, Nasjonalt kompetansenettverk for
legemidler til barn, Helse Sør-Øst, Legeforeningen

Hovedtema: Er det mulig å finne regulatoriske
virkemidler som kan bidra til at off-label bruk av
legemidler kan bli gjenstand for evaluering hos
regulatoriske myndigheter?

Rapport: ferdigstilt 30.06.2011

Konklusjon fra arbeidsgruppe

”Med unntak for bruk av legemidler til barn, er det i eksisterende nasjonalt og internasjonalt regelverk ingen regulatoriske mekanismer for å vurdere forsvarlighet ved, redusere omfanget av eller godkjenne off-label bruk av legemidler.”

Den europeiske ”barnereguleringen” EC 1901/2006 er eksempel på endring i europeisk regelverk for å håndtere pasienter og samfunnets interesser under nåværende regulatorisk regime. Muligheten til å pålegge produsenten forpliktelsene til å søke godkjenning også til barnepopulasjonen hviler på at det foreligger sterke økonomiske insentiver for å kunne oppnå markedsadgang for andre og attraktive brukergrupper, eller ved at patentbeskyttelse forlenges.

Konklusjon fra arbeidsgruppe

”Basert på ny sikkerhetsoppdatering kan legemiddelmyndighetene imidlertid initiere begrensninger i godkjent preparatomtale inkludert fjerne eksisterende indikasjoner”.

Anbefaling fra arbeidsgruppe

Selv om det ikke foreligger egnede verktøy for å redusere off-label bruk, er det viktig å utvikle et nasjonalt rammeverk som kan bygge opp om forsvarlighet og tillit til systematisk off-label bruk av legemidler.

Det er naturlig at et slikt arbeid ledes av Helsedirektoratet. Det anbefales etablert en ny arbeidsgruppe for dette formålet.

Sentrale problemstillinger ved off-label bruk av legemidler

- Dokumentasjon
- Ansvarsforhold
- Etablering av prosedyrer/protokoller
- Informasjon til pasienter og pårørende
- Oppfølging og overvåking

Dokumentasjon

- Hvilke krav kan eller skal stilles til dokumentasjon ved en mer omfattende systematisk bruk av legemidler utenfor indikasjon?

Dokumentasjon

Eks. på 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

Ansvarsforhold

- På hvilket nivå ligger ansvaret ved initiering av en mer omfattende, systematisk legemiddelbruk utenfor indikasjon?
- Hos den enkelte behandlende lege basert på vurdering og skjønn knyttet til den enkelte pasient
- Evt. på et institusjonelt nivå?

Etablering av prosedyrer/protokoller

- Behov for etablering av systematiske prosedyrer/protokoller ved etablering av en mer systematisk off-label bruk som f.eks. innbefatter:
 - Omtale og vurdering av tilgjengelig dokumentasjon
 - Dosering/dosejustering
 - Forsiktighetsregler
 - Oppfølging og overvåkning

Informasjon til pasienter og pårørende

- Informasjonsrutiner om hva off-label behandling representerer vs. on-label behandling i de konkrete terapisisituasjoner

Oppfølging og overvåking

- Adekvat dokumentasjon av initiert behandling hos den enkelte pasient i journal (med begrunnelse)
- Oppfølging av effekt og bivirkninger
 - Vil bruk av kvalitetsregister i visse tilfelle være aktuelt for å sikre adekvat oppfølging?

Hva skjer internasjonalt?

- Ny formulering i EU-direktiv med relevans for off-label bruk av legemidler
- Gjennomgang av off-label området i Frankrike

Endringer i regelverk/direktiver

- Nytt EU-direktiv 2010/84/EU med viktig endring i forhold til sikkerhetsaspektet
- Ikrafttreden 21. juli 2012

EU-direktiv 2010/84/EU

TITLE IX

PHARMACOVIGILANCE

CHAPTER 1

General provisions

Article 101

1. Member States shall operate a pharmacovigilance system for the fulfilment of their pharmacovigilance tasks and their participation in Union pharmacovigilance activities.

The pharmacovigilance system shall be used to collect information on the risks of medicinal products as regards patients' or public health. That information shall in particular refer to adverse reactions in human beings, arising from use of the medicinal product within the terms of the marketing authorisation as well as from use **outside** the terms of the marketing authorisation, and to adverse reactions associated with occupational exposure.

EU-direktiv 2010/84/EU

Merk at endringen ikke omtaler indikasjonsdelen, men kun sikkerhetsaspektet

Dette vil stille krav *både til produsenter og til myndigheter* for å sikre omtale av viktige sikkerhetsaspekter ved legemiddelbruk utenfor indikasjon

Gjennomgang i Frankrike

- Kontakt med det franske legemiddelverket vedrørende deres gjennomgang av off-label området

Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn

- Off-label området sentral problemstilling i forhold til legemiddelsikkerhet
- Deltakelse i videre arbeid nasjonalt
- Viktig med innspill fra nettverket til hvordan off-label bruk av legemidler til barn best bør følges opp