

Gamle legemidler, nye muligheter

Leger har på eget ansvar anledning til å forskrive medikamenter på andre indikasjoner enn det produsenten har fått godkjent. Slik forskrivning av legemiddel utenfor godkjent indikasjon (off label) er trolig omfattende. Ofte problematiseres bruk av veletablerte legemidler på nye indikasjoner, men dette gir også mange muligheter for medisinsk praksis og forskning. Temaet har fått fornyet aktualitet i forbindelse med en stadig mer omfattende bruk av bevacizumab (Avastin) på ikke-godkjente indikasjoner innen oftalmologi.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Guttorm Raknes

guttorm.raknes@gmail.com
Klinisk farmakologisk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø

Når en lege velger å bruke et legemiddel på en indikasjon som ikke er godkjent av Statens legemiddelverk eller European Medicines Agency (EMA), skjer dette oftest i forlengelsen av legemidlets naturlige bruksområde. Det er f.eks. relativt vanlig at psykiatere bruker antidepressiver, antipsykotika og antiepileptika ved andre psykiatriske tilstander enn det som fremgår av oversikt over godkjente indikasjoner i preparatomtalene (Summary of Product Characteristics, SPC). Bruken av metformin ved polycystisk ovarie-syndrom er ett av tallrike eksempler på at legemidler også brukes ved tilstander som ligger langt unna det de er utviklet for (tab 1).

Å få godkjent nye indikasjoner er en kostbar og tidkrevende prosess, og dette fører til at produsentene i en del tilfeller unnlatte å utvide indikasjonsområdet etter hvert som dokumentasjon på effekt ved andre tilstander eller hos nye pasientgrupper kommer til. For å kunne utnytte sin kunnskap om effekt av et legemiddel fullt ut må legen forskrive utenfor godkjent indikasjon. Innen flere fagområder er det vanskelig å komme utenom slik forskrivning. Særlig gjelder dette i pediatri, hvor mange legemidler bare er godkjent til bruk hos voksne (1). Innen onkologi, hvor mange legemidler er under utprøving og utviklingen går raskt, har man ofte ikke noe annet valg, fordi det er urimelig å vente på godkjenning samtidig som pasientene og deres organisasjoner presser på for å få behandling som i det minste ser ut til å ha

effekt. I USA brukes kjemoterapi på annen indikasjon enn det som er godkjent av det amerikanske legemiddelverket (FDA) i over halvparten av tilfellene (2). Det er anslått at 21 % av alle forskrivninger i allmennpraksis i USA skjer utenfor indikasjon, hvorav tre firedeler ved tilstander der effekten er utilstrekkelig dokumentert. For enkelte antiepileptika, psykiatriske medikamenter og antiastmatika skjer over halvparten av forskrivningene utenfor godkjent indikasjon (3). Omfanget i Norge er ikke kartlagt.

For sjeldne sykdommer brukes legemidler ofte utenfor indikasjon. Både USA og EU har utviklet strategier der støtteordninger, forenklede godkjenningprosedyrer, ekstraordinære markedsføringstilatelser og reduserte gebyrer og skatter skal gi industrien incentiv til å utvikle nye legemidler ved sjeldne tilstander med lite inntjeningspotensial, såkalte smale legemidler (orphan drugs). Selv om gamle legemidler uten patent kan få status som smale legemidler, er industriens hovedmål nye preparater hvor lavt pasientvolum kan kompenseres med høye priser.

For nye medikamenter er produsentene ofte interessert i å utvide bruksområdet, selv om hensikten ikke nødvendigvis er å få godkjent de nye indikasjonene. Salget kan således utvides til nye pasientgrupper, samtidig som faren for søksmål pga. skadelige effekter er mindre, ettersom ansvaret i langt større grad påhviler forskriveren. Hyppig forekommende tilstander prioriteres, fordi dette innebærer større inntjeningsmuligheter. Av nyere eksempler er bruk av angiotensin II-blokkere profylaktisk mot migrene og selektive serotoninreopptakshemmere mot hetetokter i menopausen. En viktig drivkraft for utviklingen av nye antiepileptika er det store potensialet innen andre indikasjonsområder, særlig psykiatri. Mar-

kedsføring av ikke-godkjente indikasjoner er imidlertid ikke tillatt. I 2004 ble Pfizer ilagt en bot på 430 millioner amerikanske dollar for å ha markedsført antiepileptikumet gabapentin (Neurontin) til behandling av bipolar lidelse, AD/HD, migrene og alkoholabstinens uten at det var søkt om godkjenning for disse indikasjonene. For legemidler der patentet fremdeles gjelder, har produsentene en tendens til å relansere virkestoffet under andre merkenavn dersom nye bruksområder etableres (4).

For industrien er dette et tveegget sverd. Lønnsomme preparater kan bli fortrent av langt billigere legemidler brukt utenfor indikasjon. Et aktuelt eksempel på dette er trenden hvor bevacizumab (Avastin) beregnet på behandling av colonkreft brukes intraokulært i stedet for det langt dyrere liknende oftalmologiske preparatet ranibizumab (Lucentis). Genentech, som markedsfører begge preparatene, er svært lite interessert i å få utvidet indikasjonsområdet for bevacizumab fordi det vil ødelegge ranibizumabs lønnsomhet, selv om den ikke godkjente bruken er i ferd med å bli akseptert praksis i behandlingen av neovaskulære tilstander i øyet.

Innovativ forskrivning utenfor indikasjon

Et viktig argument mot å begrense muligheten til å forskrive utenfor indikasjon, er at det kan hemme utviklingen innen farmakoterapi. Innovativ forskrivning utenfor indikasjon kan defineres som medisineringshvor det foreligger et rimelig teoretisk

Ramme 1

Noen forutsetninger for forsvarlig forskrivning utenfor godkjent indikasjon

- Det finnes ingen andre godkjente alternativer
- Det finnes alternativer, men nytte/risiko av medikamentet forskrevet utenfor godkjent indikasjon vurderes som klart bedre
- Det foreligger vitenskapelig dokumentasjon på effekter
- Pasienten er informert om at indikasjonen ikke er godkjent, helst med skriftlig samtykke



Illustrasjon Kari Stai, Patron

rasjonale for bruken, men hvor det er utilstrekkelige data på sikkerhet, effektivitet og kostnader. Behandlingen skal heller ikke falle innenfor klinisk forskning (5). Det er mange historiske eksempler på medikamenter som har fått et bredere bruksområde enn opprinnelig tiltenkt fordi leger mer eller mindre systematisk har prøvd ut legemidlene ved andre tilstander. Betablokkere som propranolol ble f.eks. opprinnelig godkjent til behandling av hypertensjon og arytmier, men viste seg å være effektivt ved angina pectoris hos pasienter som hadde begge tilstander. Senere viste propranolol seg å være effektivt mot migrene hos pasienter med arytmi eller angina og ble brukt som profylaktisk migrenemiddel i mange år før indikasjonen ble godkjent. Etter hvert har også behandling av tyreotoksikose og essensiell tremor kommet til. Forskrivning av propranolol mot angst forekommer, men dette er ikke godkjent indikasjon. Acetylsalisylsyre ble opprinnelig brukt som smertestillende og febernedssettende, men har senere vist seg å bli et essensielt medikament innen revmatologi og kardiologi.

Ny kunnskap om enkeltsykdommer kan også føre til at nye medikamentgrupper nærmest over natten blir aktuelle. Oppda-

gelsen av at ulcus duodeni i all hovedsak skyldtes *Helicobacter pylori*, førte f.eks. til at antibiotika ble standardbehandling for magesår, uten at det formelt sett var en godkjent indikasjon.

Eksempler på slik forskrivning der den medisinske nytten er mer tvilsom, er bruken av botulinumtoksin i behandling av rynker, antihistaminer for å begrense effektene av bakrus, betablokkere mot sceneskrekke og ikke minst i dopingsammenheng i idretten.

Hvordan oppdages nye indikasjoner?

At legemidler forskrives utenfor indikasjon kan være avgjørende for å finne nye, viktige bruksområder til kjente medikamenter, særlig når patentet er gått ut og produsentene ikke har incentiv til å sette i gang nye kostbare og tidkrevende dokumentasjons- og godkjenningprosesser. Det er interessant å undersøke hvem som oppdager hvordan legemidler kan brukes på alternative indikasjoner og hvordan dette skjer.

I kunnskapskrevende industri skjer produktutvikling ofte i et nært samarbeid mellom produsenter og brukere. Brukerne har større muligheter for å se hvordan produktene fungerer under heterogene betingelser, og har lettere for å se hvordan

produktene kan bli bedre eller brukes på innovative måter. Det er anslått at 22 % av innovasjonene innen utvikling av kirurgisk utstyr skyldes oppdagelser gjort av brukerne. Produsentene optimaliserer brukernes ideer under standardiserte betingelser og gjør dem mer pålitelige. Liknende prosesser skjer også i utviklingen av bruken av legemidler. For skadelige effekter er dette satt i system i form av bivirkningsovervåking. Når et legemiddel kommer på markedet, blir det brukt på pasienter som er langt mer uensartede enn forsøkspersonene som deltar i kontrollerte randomiserte studier som leder frem til godkjenning. Særlig for de bestselgende legemidlene er mulighetene store for å studere hvordan disse påvirker komorbide tilstander hos enkeltpasienter. Produsenten kan i nye kontrollerte studier undersøke de ukjente effektene av legemidlene etter hvert som de dukker opp. Flere studier er f.eks. iverksatt for å undersøke om statiner kan brukes i behandlingen av multippel sklerose etter at enkelte leger har observert positiv effekt hos pasienter med multippel sklerose som får behandling for dyslipidemi (6).

For å finne ut hvordan nye indikasjoner på etablerte legemidler dukker opp, undersøkte man 143 oppdagelser i perioden

Tabell 1 Eksempler på innovativ bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon (varierende grad av dokumentasjon)

Legemiddel	Godkjente indikasjoner	Bruk utenfor godkjent indikasjon
Metformin	Diabetes mellitus type 2	Polycystisk ovarie-syndrom, ikke-alkoholisk fettlever, prematur pubertet
Selektive serotoninreopptakshemmere	Depresjon, angst	Menopausale hetetokter, prematur ejakulasjon, irritabel tarm-syndrom, fibromyalgi, migrene, diabetesnevropati
Misoprostol (Cytotec)	Forebygging av NSAID-indusert ulcus	Fødselsinduksjon, provosert abort
Bevacizumab (Avastin)	Metastaserende kolorektalcancer	Neovaskulære tilstander i øyet, andre maligne tilstander
Angiotensin 2-antagonister	Hypertensjon	Profylaktisk ved migrene
Sildenafil (Viagra)	Erektile dysfunksjoner	Jetlag, pulmonal hypertensjon, Raynauds fenomen
Statiner	Hyperkolesterolemi, kardiovaskulær profylakse	Multipel sklerose, inflammatoriske tilstander, demens, kreft, kjernekatarkt, pulmonal hypertensjon
Gabapentin (Neurontin)	Epilepsi, postherpetisk nevralki	Nevropatiske smerter, migrene, bipolar lidelse, depresjon, angst, AD/HD, alkoholabstinens
Klonidin (Catapresan)	Migreneprofylakse, menopausale hetetokter	Rusmiddel-, alkohol- og nikotinabstinens, AD/HD, nevropatisk smerte, insomni, hyperhidrose

1999–2003 på bruk av legemidler som kom på markedet i 1998. Det viste seg at 43 % av innovasjonene var resultat av randomiserte kliniske forsøk eller laboratorieforskning fra produsentene eller universiteter, mens hele 82 av oppdagelsene (57 %) skjedde uavhengig av legemiddelprodusent eller universitet, dvs. ute i felten av praktiserende klinikere (7). Man kan tenke seg at slik desentralisert innovasjon på legemidler hvor patentet er gått ut, kan utnyttes enda bedre ved at klinikere og farmakologer på frivillig basis samarbeider organisert i nettverk som åpent og systematisk deler ideer og samarbeider om kliniske utprøvinger. Moderne biomedisinsk forskning er langt på vei informasjonsteknologi, og det er mange paralleller til programvareindustrien, hvor en slik tilnærming med stor suksess har ført til at fullverdig programvare er blitt utviklet (8). Eksempler er nettleseren Firefox og operativsystemet Linux, for ikke å glemme det som er blitt verdens største oppslagsverk, Wikipedia. Det er få eksempler innen medisin, men The Tropical Disease Initiative er et tilsvarende prosjekt som er opprettet med mål om å utvikle legemidler mot tropiske sykdommer (9). Tanken er at dette kan være en måte å finne løsninger på en del helseutfordringer i den tredje verden, løsninger som legemiddelindustrien ikke har incentiver til å utvikle. Skal et slikt åpent samarbeid kunne lykkes i å bidra til å utvikle nye bruksområder for gamle legemidler, bør både legemiddelprodusenter og legemiddelmyndigheter gjøre dokumentasjonen som ligger til grunn for godkjenning mer tilgjengelig, i alle fall for stoff der patentet er gått ut. Tilsvarende har åpen kildekode (open source) vært en forutsetning for suksessen innen programvareutvikling.

Leger er i sitt daglige virke tradisjonelt langt mer oppmerksomme på skadelige bivirkninger enn sideeffekter som kan tenkes å være gunstige, bl.a. på grunn av legemiddelmyndighetenes systemer for bivirkningsrapportering. Observasjoner av

positive ukjente legemiddeleffekter er nyttige hypotesegeneratorer, og bør kunne danne grunnlag for kliniske studier av bruk av legemidler på nye indikasjoner.

Jus og risiko

Forskrivning av legemiddel utenfor indikasjon er ikke ulovlig og, som nevnt, vanskelig å komme utenom i enkelte fagområder. Dersom en lege velger å forskrive et legemiddel utenfor indikasjon, innebærer det et betydelig ansvar. Tidligere hadde leger ifølge den nå opphevede legeloven § 18 rett til å forskrive de legemidler som var nødvendige for virksomheten. I helsepersonelloven vil forskrivning utenfor godkjent indikasjon bli begrenset av kravene til forsvarlighet. Hva som til enhver tid er akseptert i det aktuelle fagmiljøet vil være bestemmende for hva som er forsvarlig. Med den stadig økende vektlegging av kunnskapsbasert medisin, vil dette i praksis si hva som har dokumentert effekt og sikkerhet. Utilstrekkelig dokumentert bruk av legemidler utenfor indikasjon er å anse som rent utprøvende behandling og bør skje i form av kliniske studier. I ramme 1 er det oppført noen forutsetninger for forsvarlig forskrivning utenfor indikasjon.

I USA har det vært en heftig debatt om i hvilken grad det amerikanske legemiddelverket skal gripe inn i legers forskrivning utenfor godkjent indikasjon. Forskrivning utenfor indikasjon er så omfattende at det trolig er vesentlig for helsevesenets funksjon, og i enkelte tilfeller blir det ansett som uforsvarlig å ikke benytte slik forskrivning. I en rettssak fra 2000 ble det slått fast at «fordi tempoet innen medisinske oppdagelser løper foran FDAs regulatoriske maskineri, oppfattes forskrivning utenfor indikasjon av enkelte legemidler ofte som den beste tilgjengelige behandlingen», og «I enkelte tilfeller kan slik bruk av et legemiddel eller innretning til og med defineres standardbehandling» (10).

Mens motstandere av innblanding fra

myndighetene generelt mener at legemiddelmyndighetenes høye krav til dokumentasjon står i veien for oppdagelse av nye indikasjoner på eksisterende legemidler, er det gode argumenter for å begrense forskrivning utenfor indikasjon. Siden dokumentasjonen på effekten ikke er kvalitetskontrollert av legemiddelmyndigheten og det i de fleste tilfeller mangler sikkerhetsdata og i mange tilfeller ikke er klart hva som er riktig dosering ved den alternative indikasjonen, er det fare for at pasienter utsettes for behandling som kan være ineffektiv eller skadelig. Omfattende forskrivning utenfor indikasjon kan føre til redusert incentiv for å gjennomføre kliniske studier for å skaffe til veie endelig dokumentasjon. Redusert bruk av kunnskapsbasert medisin og uthuling av krav til effektivitetsstandarder er andre mulige konsekvenser. Man kan også tenke seg at et legemiddel trekkes fra markedet pga. sikkerhetsproblemer ved ikke godkjent indikasjon. Det innebærer at pasientgrupper som legemidlet egentlig var rettet mot, går glipp av et behandlingsalternativ.

Økonomiske aspekter

Etter at patentet på et legemiddel har gått ut, er den økonomiske gevinsten for produsenten av å registrere bruksområder der preparatet kan være et billigere alternativ til nye kostbare medikamenter, så liten at de nye indikasjonene ikke søkes godkjent eller prosessen i beste fall forsinkes selv om effekten kan dokumenteres godt. For samfunnet er det imidlertid knyttet store alternativkostnader til at nye indikasjoner på gamle legemidler ikke utforskes og godkjennes. Ikke bare er avpatenterte legemidler billige i seg selv, kostnadene ved å utvikle helt nye skreddersydde legemidler er astronomiske i sammenlikning. For legemidler der toksisitet og bivirkninger er godt kartlagt gjennom lang tids bruk, kan man hoppe over flere trinn i godkjenningssprosessen. Dyreeksperimentelle studier og fase

1-studier er allerede unnagjort, og i motsetning til helt nye legemidler er sannsynligheten liten for overraskelser i form av uventede skadelige effekter som oppdages i større studier fra den kliniske hverdag (såkalte postmarketingstudier) (jf. Vioxx-saken). Utsikten til store innsparinger i legemiddelutgifter og det manglende incentivet fra legemiddelindustrien skulle tilsi at gamle avpatenterte legemidler på nye indikasjoner burde være satsingsområde for ikke-kommersiell og offentlig finansiert forskning. Særlig for helsevesenet og medisinsk forskning i utviklingsland byr dette på store muligheter.

Konklusjon

Innovativ forskrivning utenfor indikasjon åpner for nye behandlingsmuligheter for store pasientgrupper. Slik bruk av legemidler kan imidlertid innebære risiko for pasienten, noe som gjør at forskriveren må vurdere forsvarligheten ekstra grundig. All forskrivning

som ikke er helt i tråd med produktbeskrivelsen (SPC) er strengt tatt utenfor indikasjon, og helsepersonell er ofte ikke klar over at de forskriver utenfor godkjent indikasjon og vet ikke hvilke juridiske konsekvenser dette kan ha. Utfallet av å bruke legemidler på denne måten spenner fra det katastrofale til livreddende behandling som definerer standarden innen et fagområde.

Leger bør være oppmerksomme på legemiddeleffekter som er gunstige ved andre tilstander enn opprinnelig tiltenkt og rapportere dem videre. For legemidler med utgått patent kan innsparingspotensialet i klinisk forskning basert på slik innovativ forskrivning være stort for dem som finansierer helsevesenet, dersom dette fører til at gamle billige legemidler kan brukes i stedet for nye.

Litteratur

1. Kalikstad B, Westergren T. Medisiner til barn – når nødløsninger blir rutine. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 930–2.
2. American Society of Clinical Oncology. Reimbursement for cancer treatment: coverage of off-label drug indications. J Clin Oncol 2006; 24: 3206–8.
3. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. Arch Intern Med 2006; 166: 1021–6.
4. Lyftingsmo S. Tvillingpreparater er en uting. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 1802–3.
5. Ansani N, Sirio C, Smitherman T et al. Designing a strategy to promote safe, innovative off-label use of medications. Am J Med Qual 2006; 21: 255–61.
6. Neuhaus O, Stuve O, Zamvil SS et al. Are statins a treatment option for multiple sclerosis? Lancet Neurol 2004; 3: 369–71.
7. DeMonaco HJ, Ali A, Hippel E. The major role of clinicians in the discovery of off-label drug therapies. Pharmacotherapy 2006; 26: 323–32.
8. An open-source shot in the arm? Economist 12.6.2004.
9. The Tropical Disease Initiative. www.tropicaldisease.org [10.10.2007].
10. Maxwell J, Mehlman JD. Off-label prescribing. www.thedoctorwillseeeyounow.com/articles/bioethics/offlabel_11/ [10.10.2007].

Manuskriptet ble mottatt 6.9 2007 og godkjent 13.10. 2007. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.