

Indhold

Forord	3
DEL I: Baggrund og internationale rapporter	4
Indledning	4
1 Lægemiddelgodkendelse og bivirkningsovervågning i Danmark og EU	5
1.1 Godkendelse af lægemidler	5
1.2 Bivirkningsrapportering	6
2 Lægemiddelsikkerhed i USA	8
2.1 Kritik af FDA: The Future of Drug Safety	8
3 Lægemiddelsikkerhed i EU	11
3.1 Kommissionens nye strategi for bivirkningsovervågning	11
DEL II: Problemer med lægemiddelsikkerheden	14
Metodebeskrivelse og baggrund	14
4.1 Datafangst fra andre systemer	15
4.2 Sundhedspersoners rapportering af bivirkninger	16
4.3 Patienters mulighed for at rapportere bivirkninger	18
4.4 Metoder til analyse af bivirkningsrapporter	19
4.5 Ændringer i markedsføringstilladelsen	20
4.6 Kommunikation og feedback	21
Sammenfatning	22

Bivirkninger: Fra lægemiddelsikkerhed til patientsikkerhed
Udgivet af Dansk Selskab for Patientsikkerhed, september 2008
Grafisk produktion: Umano.

Henvendelse vedrørende denne publikation kan rettes til selskab.patientsikkerhed@regionh.dk.

Forord

Hver gang et lægemiddel trækkes tilbage fra markedet på grund af nyopdagede sikkerhedsproblemer, melder der sig naturligt et spørgsmål: kunne sikkerhedsproblemerne have været identificeret tidligere? Nogle gange vil det givetvis være tilfældet, andre gange ikke. Under alle omstændigheder er det en god anledning til at se nærmere på, om lægemiddelsikkerheden generelt kunne styrkes.

Med denne rapport vil Dansk Selskab for Patientsikkerhed gerne tage fat på denne diskussion. Det har vi gjort ved dels at gennemgå et par internationale rapporter, dels ved at se på nogle af de problemstillinger, der er rejst i diskussionen i Danmark.

I denne debat kan erfaringer med patientsikkerhed eller trafiksikkerhed måske inspirere i det videre arbejde. I al sin enkelhed er det grundlæggende koncept indenfor begge områder hele tiden at gøre det let at foretage sig det hensigtsmæssige og vanskeligt at gøre det forkerte.

Der er illustrative eksempler at hente i trafikken: I stedet for blot at indskærpe højrekørslen, bygges veje, viadukter, stoplys og rundkørsler på en sådan måde, at de gør det let at køre i den rigtige side af vejen. Spørgsmålet er, hvordan lægemiddelsikkerhedens veje, viadukter, stoplys og rundkørsler kan se ud.

Rapporten består af to dele. I første del beskrives summarisk de nuværende principper for og organisering af lægemiddelgodkendelse og bivirkningsovervågning i Danmark, EU og USA; særligt fokus er lagt på bivirkningsrapportering. Derudover gennemgås det arbejde, som de seneste år er pågået med at undersøge området og finde forbedringsmuligheder.

I rapportens anden del anvendes en metode, der er kendt indenfor patientsikkerheden. Metoden går ud på at stille åbne spørgsmål til en eksisterende proces eller problemstilling: Hvordan kan det være?

Hvordan kan det være, at vi trods bivirkningsovervågning alligevel præsenteres for nye sikkerhedsproblemer med lægemidler, hvor opfattelsen i offentligheden er, at der burde have været handlet tidligere eller anderledes?

Denne rapport præsenterer i oversigtform nogle af de overvejelser og diskussioner, som har fundet sted internationalt, omkring en styrkelse af lægemiddelsikkerheden. Rapporten stiller herudover en lang række spørgsmål til den danske håndtering af lægemiddelsikkerhed og bivirkningsovervågning – men giver ingen svar. Dansk Selskab for Patientsikkerhed vil opfordre til, at spørgsmålene søges besvaret i den kommende debat om forbedring af systemet for rapportering af bivirkninger.

Rapporten er udarbejdet for Dansk Selskab for Patientsikkerhed af lægerne Brian Bjørn, Jonas Egebart og Annemarie Hellebek. Læge Sofus Carl Emil Friis og hustru Olga Doris Friis' Legat har ydet økonomisk støtte.

Beth Lilja,
Dansk Selskab for Patientsikkerhed

DEL I: Baggrund og internationale rapporter

Indledning

Formålet med såvel godkendelse af lægemidler som overvågning af bivirkninger er at beskytte patienter og forbedre folkesundheden. Dette sker i et tæt samspil mellem lægemiddelindustrien og de regulatoriske myndigheder, som overvåger den.

Rapportering af utilsigtede hændelser og bivirkninger er centrale elementer i arbejdet med såvel patientsikkerhed som lægemiddelsikkerhed. Områderne deler tillige formålet: at beskytte patienten ved at skabe læring omkring det hændte.

Patientsikkerhedsarbejdet er et paradigmeskift i sundhedsvæsenet, fordi systemperspektivet er i fokus frem for individet og dets handlinger. Det er derfor nærliggende for Dansk Selskab for Patientsikkerhed at anskue lægemiddelsikkerhed, i særdeleshed bivirkningsovervågningen, ud fra samme paradigme.

Nærværende rapport repræsenterer et forsøg på dette, og hvor det har været muligt understøttes problemstillingerne af internationale rapporter og artikler. Det har ikke været formålet med rapporten at give en komplet oversigt over området, men derimod at levere et indlæg i diskussionen.

Internationalt har man de seneste år diskuteret initiativer til styrkelse af lægemiddelsikkerheden; disse diskussioner har ikke kun været begrænset til bivirkningsrapportering og har ikke mindst fundet sted på grund af meget omtalte og kontroversielle tilbagetrækninger af lægemidler og medicinsk udstyr. I USA anmodede FDA, den amerikanske lægemiddelstyrelse, blandt andet med baggrund i Vioxx-sagen således om en uvildig undersøgelse af området. Undersøgelsen blev foretaget af Institute of Medicine og resulterede i en rapport, der udkom i 2007, og udtalte en kraftig kritik af den gældende praksis og fremsatte en række konkrete reformforslag.

Også EU Kommissionen har gennem en større rapport i 2005 sat kritisk fokus på det nuværende system. Efterfølgende blev en ny europæisk strategi og forslag til ny lovgivning fremlagt.

I begge rapporter indgår anbefalinger om:

- flere midler til og sikring af at videnskabelige undersøgelser af lægemiddelsikkerhed gennemføres
- strukturændringer af de organisationer, der arbejder med lægemiddelsikkerhed
- sikring af at risikoanalyser og planer for risiko-håndtering gennemføres og er af tilstrækkelig høj kvalitet
- bedre kommunikation og feedback til rapportører af bivirkninger, patienter og offentligheden.

I det følgende gennemgås de to rapporter, idet der indledes med en kort beskrivelse af lovgivningen i Danmark og EU samt i USA.

1 Lægemiddelgodkendelse og bivirkningsovervågning i Danmark og EU

1.1 Godkendelse af lægemidler

Den danske og den europæiske lovgivning behandles samlet, da den danske lovgivning på en række områder er en implementering af EU-direktiver.¹ Ansvarsområder deles mellem myndighederne i medlemslandene og EMEA (European Medicines Agency), hvor sidstnævnte tillige koordinerer indsatsen på tværs af medlemslandene.

Hvilken myndighed, der har ansvar for det enkelte lægemiddel, afhænger i vid udstrækning af, hvor lægemidlet er godkendt. Er det godkendt af de nationale myndigheder bibeholder disse størstedelen af opfølgningen, mens det forholder sig omvendt ved lægemidler godkendt af EMEA.

Den danske myndighed er Lægemiddelstyrelsen, der er en styrelse under Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse. Styrelsen er finansieret via en bevilling over finansloven samt ved gebyrindtægter fra industrien. I 2007 udgjorde gebyrindtægterne 251 mio. kr., svarende til 69 % af styrelsens samlede indtægter.²

Den danske lægemiddellov har tre formål:³ At sikre borgerne adgang til sikre og virksomme lægemidler, at give borgerne adgang til objektiv og fyldestgørende information herom, og at beskytte borgerne mod vildledende lægemiddelreklamer og anden ulovlig markedsføring af lægemidler.

Ifølge loven kan et lægemiddel kun forhandles eller udleveres i Danmark, hvis der er udstedt en markedsføringstilladelse. Før udstedelse af en sådan vurderes det, om forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet er gunstigt. Man afslår at udstede markedsføringstilladelser, hvis den terapeutiske virkning mangler eller er utilstrækkeligt godtgjort af ansøgeren, eller hvis lægemidlet ikke har den angivne kvalitative eller kvantitative sammensætning.

Lægemidler, der ønskes markedsført i Danmark, kan enten godkendes af Lægemiddelstyrelsen eller EMEA. Sidstnævnte benævnes **den centrale procedure** og er obligatorisk for visse lægemidler (bioteknologisk fremstillede lægemidler, nye indholdsstoffer til behandling af specificerede sygdomme⁴ samt lægemidler til behandling af sjældne sygdomme, såkaldte orphan drugs). For alle øvrige lægemidler kan ansøgeren frit vælge mellem tre procedurer:

- **Den decentrale procedure** anvendes, når der søges om markedsføringstilladelse til et lægemiddel, der ikke allerede har en sådan tilladelse i et EØS-land.⁵ Ansøgningen kan gælde flere lande, men behandles af den nationale lægemiddelmyndighed i ét land, referencelandet.
- **Den gensidige anerkendelsesprocedure** anvendes, når et lægemiddel allerede har opnået markedsføringstilladelse i ét EØS-land, referencelandet, efter den nationale procedure. Det er denne tilladelse, der danner grundlag for ansøgningen, og referencelandet forestår sagsbehandlingen.
- **Den nationale procedure**, hvor lægemidlet udelukkende godkendes i det pågældende land. Denne markedsføringstilladelse kan senere danne grundlag for en ansøgning i henhold til den gensidige anerkendelsesprocedure.

Uanset efter hvilken procedure lægemidlet er godkendt, er markedsføringstilladelsen kun gyldig i fem år. Senest seks måneder inden udløbet af tilladelsen, kan der søges om forlængelse. En forlænget markedsføringstilladelse er ikke tidsbegrænset, med mindre det vurderes, at forholdet mellem fordele og risici tilsiger, at forlængelsen kun sker for en ny femårig periode.

En markedsføringstilladelse kan blive ændret, suspenderet eller tilbagekaldt. Der gælder her de samme principper, som hvis en ansøgning om markedsføringstilladelse afslås.

¹ Lovgivningsgrundlaget er givet i EU direktiv 2001/82/EC (med tilføjelser) og EU regulativ 726/2004 og er beskrevet i nærmere detalje i Eudralax kapital (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralax/vol9_en.htm)

² Lægemiddelstyrelsen. Årsrapport 2007. København, 2008.

³ Lov nr. 1180 af 12. december 2005 om lægemidler

⁴ Per maj 2008: Cancer, HIV/AIDS, diabetes, neurodegenerative lidelser, virale sygdomme og autoimmune lidelser.

⁵ EØS-landene er EU-landene samt Norge, Island og Liechtenstein

Herudover kan ændring, suspendering eller tilbagekaldelse ske, hvis væsentlige oplysninger, der er fremført af ansøgeren til støtte for ansøgningen om markedsføringstilladelsen, er urigtige, eller hvis virksomhedens egenkontrol ikke er blevet gennemført.

Der knytter sig en række krav til en markedsføringstilladelse, som ikke vil blive nærmere refereret her. Grundlæggende vedrører kravene myndighedens mulighed for til stadighed at kunne revurdere sin opfattelse af forholdet mellem fordele og risici ved et lægemiddel. Kravene er typisk formuleret som en pligt til under nærmere specificerede omstændigheder at underrette myndigheden. For visse lægemidler kan der desuden stilles krav om, at der udarbejdes en Risk Management Plan⁶, eller der kan til markedsføringstilladelsen være knyttet krav om postmarketing-studier af effekt og sikkerhed.

Grundlæggende for samarbejdet mellem EMEA og medlemsstaternes lægemiddelmyndigheder er, at EMEA træffer sine beslutninger efter konsultation med medlemsstaterne, og at beslutninger herefter er bindende.

1.2 Bivirkningsrapportering

Rapportering af bivirkninger ved lægemidler har ikke altid været en selvfølge. Først i forløbet efter thalidomid-katastrofen i slutningen af 1950'erne og begyndelsen af 1960'erne blev der taget initiativ til at etablere systemer til håndtering af sundhedspersoners rapportering af bivirkninger.⁷ WHO etablerede i 1968 et internationalt samarbejde om bivirkningsrapportering, der siden 1978 operationelt har været henlagt til WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring i Uppsala. Danmark var et af de lande, der deltog fra begyndelsen.

Den gældende lægemiddellov udstikker de overordnede rammer for rapportering af bivirkninger. Loven er meget

specifik omkring de pligter, der påhviler indehaveren af markedsføringstilladelsen. Lægers og tandlægers⁸ pligter er beskrevet i en tilhørende bekendtgørelse.

Efter nærmere fastsatte regler påhviler det indehaveren af markedsføringstilladelsen, at føre fortegnelser over formodede bivirkninger, stille fortegnelserne til rådighed for Lægemiddelstyrelsen, indberette oplysninger om bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen og udarbejde og indsende periodiske sikkerhedsopdateringer (PSUR-rapporter) til Lægemiddelstyrelsen.

Periodiske sikkerhedsopdateringer udfærdiges efter Lægemiddelstyrelsens anmodning samt på følgende definerede tidspunkter:

- hver sjette måned efter udstedelsen af tilladelsen, og indtil markedsføringen påbegyndes
- hver sjette måned i de første to år efter den første markedsføring
- én gang om året i de følgende to år
- hvert tredje år herefter
- ved ansøgning om fornyelse af markedsføringstilladelsen.

En ny periodisk sikkerhedsopdatering omfatter data fra perioden siden den sidste opdatering og skal indeholde en videnskabelig vurdering af lægemidlets fordele og ulemper. Lægemiddelstyrelsen foretager en faglig sagsbehandling af de indsendte PSUR'er.

Læger og tandlægers pligt til at rapportere bivirkninger er fastsat i en bekendtgørelse.⁹ Der gælder en generel pligt til at rapportere enhver alvorlig eller uventet bivirkning, som man får formodning om, uanset hvor mange år lægemidlet har været markedsført. Derudover gælder en skærpet pligt til at rapportere enhver formodet bivirkning i de første to år efter faktisk markedsføring. Det er også muligt for patienter, pårørende eller andre sundhedspersoner at rapportere bivirkninger.

⁶ En Risk Management Plan (RMP) er en detaljeret beskrivelse af, hvordan virksomheden vil identificere, karakterisere, forebygge og minimere risici ved et lægemiddel.

⁷ Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. Lancet 1998;351:1200-1.

⁸ Pligten gælder også dyrlæger.

⁹ Bekendtgørelse nr. 1237 af 12. december 2005 af om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m

Definition¹⁰ : alvorlig bivirkning

Ved en alvorlig bivirkning fremkaldt af et lægemiddel til mennesker forstås en bivirkning, som er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade.

Lægemiddelstyrelsen skal underrette EMEA, de øvrige EØS-landes lægemiddelmyndigheder og indehaveren af markedsføringstilladelsen senest 15 dage efter rapportering af en formodet alvorlig bivirkning. Det samme gør sig gældende, hvis styrelsen finder, at data fra bivirkningsovervågningen bør medføre ændringer i markedsføringstilladelsen.

¹⁰ Ibid. § 2, stk. 3.

I USA er den regulatoriske myndighed på lægemiddelområdet Food and Drug Administration (FDA), der er en styrelse under det føderale sundheds- og socialministerium (Department of Health and Human Services). FDA's aktiviteter finansieres dels via føderale midler, dels via lægemiddelindustriens betaling for styrelsens godkendelse af nye lægemidler.

Den amerikanske model for godkendelse af lægemidler adskiller sig fra den europæiske. De europæiske myndigheder foretager en undersøgelse af ansøgerens analyser af data, hvor FDA arbejder med rådata og foretager sine egne analyser. På bivirkningsområdet er den væsentligste forskel, at det i USA er frivilligt for sundhedspersoner at rapportere bivirkninger.

2.1 Kritik af FDA: The Future of Drug Safety

Tilbagetrækningen af Vioxx og en opfattelse i offentligheden af, at FDA i en række sager havde været for sene til at advare om risikoen for alvorlige bivirkninger førte til en række initiativer fra FDA og det føderale sundheds- og socialministeriums side med henblik på at genvinde offentlighedens tillid. Et af disse tiltag var en anmodning til Institute of Medicine om at lade et ekspertpanel lave en kritisk gennemgang af det eksisterende system til håndtering af lægemiddelsikkerhed.

Panelet fremsætter i sin rapport¹¹ en række konkrete anbefalinger inden for områderne:

- organisationskultur,
- videnskab og ekspertise,
- regulatoriske forhold,
- kommunikation og ressourcer.

Panelet anbefaler overordnet, at FDA skal bevilges markant øgede såvel personalemæssige som finansielle

ressourcer. I det følgende gennemgås en række af anbefalingerne mere detaljeret.

2.1.1 Organisationskultur

Mål: Styrkelse af organisationskulturen, det interne samarbejde mellem afdelinger og fokusering på langsigtede mål

Ekspertpanelet finder, at for hyppige udskiftninger i stillingen som kommissær for FDA fører til fokusering på kortsigtede snarere end langsigtede mål. Man anbefaler derfor, at FDA-kommissæren fremover udpeges for en seksårig periode; udpegelsen sker af præsidenten med Senatets godkendelse. Det anbefales endvidere, at den føderale sundheds- og socialminister pålægger FDA at udarbejde en strategi for ændring og fastholdelse af organisationskulturen; dette skal ske i samarbejde med et eksternt rådgivningspanel.

Panelet foreslår en ændring af lovgivningen, der vedrører industriens honorering af FDA for udstedelse af markedsføringstilladelser. Det foreslås, at der som en del af lovgivningen stilles målbare krav til FDA vedrørende lægemiddelsikkerhed. Sådanne mål blev indført ved en lovændring i 2007.¹²

2.1.2 Videnskab og ekspertise

Mål: Forbedret analyse af rapporterede bivirkning
FDA driver en database for bivirkningsrapporter, AERS (Adverse Event Reporting System). Databasen samler data fra såvel frivillige rapporteringer til MedWatch-databasen som fra producenterens obligatoriske rapportering. Det anbefales, at AERS underkastes en systematisk og videnskabelig gennemgang, som kan lede til et mere effektivt system. Statistiske overvågningsmetoder til automatisk generering af signaler (se boks) skal samtidig implementeres.

Definition¹³: Signal

Et signal er en formodet årsagssammenhæng mellem en bivirkning og et lægemiddel baseret på rapporterede data, hvor årsagssammenhængen enten ikke tidligere er kendt eller er utilstrækkeligt dokumenteret. Afhængigt af datakvaliteten og bivirkningens alvorlighed skal der ofte flere rapporter til før et signal kan opfanges.

Mål: Styrkelse af postmarketing-studier

Det anbefales, at der iværksættes flere studier, der anvender eksisterende (farmako)epidemiologiske kilder, og at der efter behov iværksættes undersøgelser af specifikke lægemidler og sygdomme.

I nogle tilfælde skal producenten som en del af markedsføringstilladelsen forpligte sig til at gennemføre yderligere undersøgelser efter markedsføring af lægemidlet. Det er imidlertid ikke altid at disse undersøgelser gennemføres. Panelet tilråder, at sundheds- og socialministeriet i samarbejde med andre ministerier udvikler et partnerskab med industrien, forsikringsselskaber, brancheforeninger for leverandører af sundhedsydelser og forbrugergrupper, der skal prioritere finansieringen af sikkerheds- og effektundersøgelser udført efter markedsføring af et lægemiddel. Det anbefales, at Kongressen sikrer midler til formålet.

Mål: Øget offentlig indsigt i godkendelsesprocessen og FDA's løbende overvejelser omkring et lægemidlets sikkerhed

Det anbefales, at det bliver obligatorisk for industrien at registrere alle studier i Fase 2-4¹⁴, uanset hvor de er gennemført, hvis resultaterne skal indgå i ansøgningsmateriale til FDA. Desuden skal FDA offentliggøre resumeer af sine interne arbejdsrapporter fra godkendelse af nye lægemidler og løbende offentliggøre sin vurdering af, hvilken betydning nytilkommen viden har for styrelsens opfattelse af forholdet mellem lægemidlets fordele og risici.

Slutteligt anbefales det, at alle undersøgelsesresultater, der opnås efter markedsføringen analyseres af myndighederne. Resultaternes betydning for myndighedens vurdering af forholdet mellem fordele og risici skal offentliggøres.

2.1.3 Regulatoriske forhold

Mål: Styrkelse af FDA's regulatoriske beføjelser både før og efter godkendelse af et lægemiddel

Hvad angår risikovurdering og -håndtering efter lægemidlets markedsføring skal FDA's kompetencer styrkes, så myndigheden kan stille krav eller betingelser:

- både før og efter godkendelse at et nyt lægemiddel
- ved godkendelse af nye indikationer
- ved godkendelse af nye lægemiddelstyrker
- ved identifikation af nye kontraindikationer eller bivirkningsmønstre.

Eventuelle begrænsninger i markedsføringstilladelsen skal være afstemt efter lægemidlets specifikke risiko og nytte. Panelet foreslår blandt andet følgende muligheder for begrænsninger:

- ændringer i lægemidlets mærkning som betingelse for markedsføring
- advarsler påføres alt reklamemateriale (herunder reklamemateriale rettet mod forbrugere)
- markedsføring gøres betinget af ophør med forbrugerrettet reklame
- begrænsning af distributionen til særlige hospitaler, apoteker eller læger
- markedsføring gøres betinget af resultater fra supplerende kliniske forsøg
- markedsføring gøres betinget af vedligeholdelse af et system til aktiv overvågning af bivirkninger.

¹¹ Institute of Medicine. Committee on the Assessment of the US Drug Safety System. The future of drug safety: promoting and protecting the health of the public. Washington, 2007.

¹² PDUFA reauthorization performance goals and procedures. Fiscal Years 2008 through 2012. <http://www.fda.gov/oc/pdufa4/pdufa4goals.html>

¹³ <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22676#signaldef>

¹⁴ Kliniske forsøg gennemføres i faser benævnt 1-4. Fase 1-3 afvikles inden udstedelse af markedsføringstilladelsen og er de forsøg, der generer data til godkendelsesansøgningen. Fase 4 afvikles efter udstedelse af markedsføringstilladelsen.

Det anbefales desuden, at FDA gives de nødvendige myndighedsredskaber til at håndhæve ovennævnte begrænsninger, herunder muligheden for at give bøder og at tilbagekalde markedsføringstilladelser.

Mål: Styrkelse af patienters mulighed for at genkende et nyt lægemiddel

For at patienter og offentligheden bedre kan vide, at et lægemiddel er nyt, og at kendskab til lægemidlets sikkerhed derfor er begrænset, foreslås det, at alle nye lægemidler, kombinationspræparater og administrationsudstyr¹⁵ i de første to år mærkes med en sort trekant. Samtidigt begrænses den forbrugerrettede reklame i denne periode. Toårsperioden kan forkortes eller forlænges af FDA efter konkret vurdering.

Endelig foreslås det, at FDA senest fem år efter godkendelse af et nyt indholdsstof foretager en evaluering af alle nye data vedrørende lægemidlet. Evalueringen baseres på producentens rapportering af alle relevante data.

2.1.4 Kommunikation og ressourcer

Mål: Forbedret kommunikation med offentligheden og patienter om lægemiddelsikkerhed

Det foreslås, at der etableres en rådgivende komite for kommunikation med patienter og forbrugere. Komiteens medlemmer skal blandt andet repræsentere patient- og forbrugerorganisationer og skal rådgive alle enheder i FDA om kommunikation. Rådgivningen skal omfatte alle forhold vedrørende kommunikation af sikkerhed, effekt og anvendelse af lægemidler. Derudover foreslås det, at FDA opretter en enhed for lægemiddelsikkerhedspolitik og -kommunikation.

¹⁵ Et administrationsudstyr er et medicinsk udstyr, der anvendes sammen med lægemidlet. Det kan for eksempel være en inhalator, en infusionspumpe eller en insulinpen.

3 Lægemeddelsikkerhed i EU

Det europæiske system for godkendelse af lægemidler og overvågning af bivirkninger er komplekst og har en indbygget risiko for dobbeltarbejde i forholdet mellem den centrale europæiske myndighed og medlemsstaternes myndigheder. På den baggrund, og i lyset af det globaliserede farmaceutiske marked, iværksatte Kommissionen i januar 2005 en gennemgang af området. Det førte til en omfattende rapport over metoder og systemer såvel i EU som i medlemslandene – i det følgende benævnt Fraunhofer-rapporten¹⁶.

Formålet med rapporten var at danne baggrund for en offentlig høring af alle interessenter forud for formuleringen af EU's strategi på lægemiddelsikkerhedsområdet. Strategien blev annonceret i 2008 og blev efterfulgt af forslag til ændret lovgivning. Udkastet til den ny lovgivning gennemgik endnu en offentlig høring.

3.1 Kommissionens nye strategi for bivirkningsovervågning

Fraunhofer-rapporten og den efterfølgende høring mundede ud i Kommissionens strategi til styrkelse af bivirkningsovervågningen. Strategien fokuserer på to områder:

- Bedre implementering af det nuværende system.
- Forslag til ændret lovgivning.

Hvad angår forbedringen af det nuværende system vil man arbejde på at udnytte de midler, der er i EU's forskningsprogrammer. Midlerne skal anvendes til videnskabelige undersøgelser af lægemiddelsikkerhed. Problemområderne i de eksisterende administrative processer vil blive belyst i en dialog med medlemslandene, og EMEA vil få en stærkere position bl.a. med fokus på bedre udnyttelse af den europæiske lægemiddelsikkerhedsdatabase "Eudravigilance".

¹⁶ Bühlren B, Reiß T, Beckmann C, Gassner, UM, Gleiter CH. Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance. Fraunhofer Institute, Stuttgart, 2006.

¹⁷ European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General. Strategy to Better Protect Public Health by Strengthening and Rationalising EU Pharmacovigilance: Analysis of the results of the Public consultation on legislative proposals. Brussel, 2008.

Forslagene til ændret lovgivning dækker flere områder. I nedenstående gennemgang er ændringerne præsenteret summarisk og uddybet med synspunkter fremsat i den afholdte høring.¹⁷

Generelt gav høringen indtryk af en meget omfattende tilslutning til at forbedre EU's systemer til overvågning af bivirkninger. Samtidigt hæftede høringssparterne sig ved, at ressourcerne kunne udnyttes mere effektivt ved at undgå dobbeltarbejde.

3.1.1 Lægemeddelsikkerhedskomiteé og henvisningsregler

Mål: Hurtigere og mere ensartede beslutningsprocesser i EU gennem optimering af procedurerne for henvisning af sager og en stærkere komitéstruktur. Som erstatning for den tidligere arbejdsgruppestruktur i EMEA skal der etableres en komite for lægemiddelsikkerhed. Komiteen får et veldefineret ansvarsområde med at koordinere lægemiddelsikkerhedsindsatsen og at udarbejde anbefalinger til EMEA.

Der skal være en enkel procedure for, hvordan sager, der starter i en national myndighed, henvises til EMEA. Resultatet af sagsbehandlingen efter en henvisning skal være en bindende beslutning fra Kommissionen, som sikrer handling i alle medlemslande.

3.1.2 Planer for risikohåndtering og sikkerhedsundersøgelser

Mål: Bedre risikohåndtering.

Det skal præciseres, at det allerede nu er et krav, at en ansøgning om markedsføringstilladelse skal indeholde en plan for risikohåndtering og -overvågning. Hvor der kan være risiko for folkesundheden, skal planen indeholde andre studier end interventionsstudier, som ud-

føres efter markedsføringstilladelsen er opnået. Måleelementer for risikohåndteringen skal præciseres, og resultater samt opdateringer skal tilgå de nationale myndigheder og EMEA efter nærmere specifikation i planen. Disse tiltag skal stramme op på den nuværende situation, hvor lægemiddelindustrien ikke konsekvent udfører de aktiviteter, der er beskrevet i risikohåndteringsplanerne.

Mål: Ensartet myndighedsovervågning af andre studier end interventionsstudier.

Retningslinjerne for udførelse af og tilsyn med undersøgelser, der ikke er egentlige kliniske forsøg, skal konsolideres. Der etableres mulighed for tilsyn med undersøgelserne for at sikre kvalitet, og at fokus er af videnskabelig og ikke salgsmæssig art.

3.1.3 Bivirkningsrapportering

Mål: Enklere og bedre håndtering af enkeltstående bivirkningsrapporter

Det foreslås, at rapportering samles i den europæiske bivirkningsdatabase Eudravigilance. Bivirkningsrapporter, som oprinder inden for EU vil gå fra databasen til det medlemsland, hvor bivirkningen blev opdaget. Alvorlige rapporter fra lande uden for EU inkluderes tillige i Eudravigilance, men udsendes ikke på samme måde til medlemslandene.

Denne fremgangsmåde, hvor den europæiske bivirkningsdatabase sættes i fokus mindsker den administrative belastning ved at distribuere bivirkningsrapporter mellem de lokale myndigheder, EMEA, indehaveren af markedsføringstilladelse og rapportørerne.

EMEA skal påtage sig opgaven med at gennemgå videnskabelig litteratur og indtaste rapporter i Eudravigilance, hvor de gøres tilgængelige for relevante aktører.

Mål: Patientsikkerhedsorganisationen orienteres om bivirkninger, der skyldes en medicineringsfejl

Definitionen på en bivirkning samt regler for rapportering skal være tydelige. Reglerne skal omfatte en bestemmelse om, at patientsikkerhedsorganisationen orienteres om rapporterede bivirkninger, der vurderes at være en følge af utilsigtede hændelser.

Mål: Styrkelse af patienters og sundhedspersoners mulighed for at genkende et nyt lægemiddel

Lister over de lægemidler, der er under skærpet overvågning skal stilles til rådighed. Listerne skal sikre, at det er muligt for patienter og sundhedspersoner at rapportere alle formodede bivirkninger ved disse lægemidler. EMEA vil administrere listerne, idet lægemidler blandt andet vil kunne fjernes i henhold til milepæle i lægemidlets plan for risikohåndtering.

Den lovgivningsmæssige baggrund for patientrapportering skal tydeliggøres. For de lægemidler, der er under skærpet overvågning skal indlægssedlen indeholde en vejledning i rapportering af bivirkninger. For andre lægemidler skal rapportering være mulig via internettet.

3.1.4 Periodiske sikkerhedsopdateringer

Mål: Forenkling af processerne omkring de periodiske sikkerhedsopdateringer

De periodiske sikkerhedsrapporter (PSUR) er rapporter, hvor lægemiddelindustrien samler ny viden om et lægemiddels sikkerhedsprofil. Rapporterne skal tillige indeholde en aktuel vurdering af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet, og om der er behov for yderligere studier.¹⁸

Periodiske sikkerhedsrapporter skal i højere grad kobles til risikohåndteringsplanerne. Hvor en sådan plan ikke findes, skal PSUR-frekvensen justeres i forhold til, hvor

megen viden der eksisterer om lægemidlets sikkerhed. For ældre, velkendte lægemidler kan sikkerhedsrapporterne udarbejdes sjældent eller slet ikke.

De eksisterende regler om, at rapporterne skal indeholde en afvejning af fordele og risici skal præciseres. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sørge for at produktinformationen er opdateret. EMEA's komite for lægemiddelsikkerhed skal i højere grad koordinere principperne for de periodiske sikkerhedsrapporters udarbejdelse og udbredelse.

3.1.5 Kommunikation og produktinformation

Mål: Øget transparens og kommunikation omkring lægemiddelsikkerhed.

Der ønskes en samling af lovgivning og praksis omkring kommunikation af lægemiddelsikkerhed. Ved større sager skal det være muligt for EMEA at indtage en koordinerende rolle, idet medlemslandene fortsat varetager selve kommunikationen.

EMEA skal vedligeholde en europæisk portal om lægemiddelsikkerhed, som indeholder links til medlemslandenes lægemiddelmyndigheder.

Mål: Tydeligere advarsler i produktinformationen for at fremme sikker brug af lægemidler.

Der indføres et nyt afsnit i produktresuméet og i indlægsseddelen dedikeret til de vigtigste informationer om lægemidlets sikkerhed. Afsnittet opdateres periodisk, fx hvert 5. år.

¹⁸Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use.

Metodebeskrivelse og baggrund

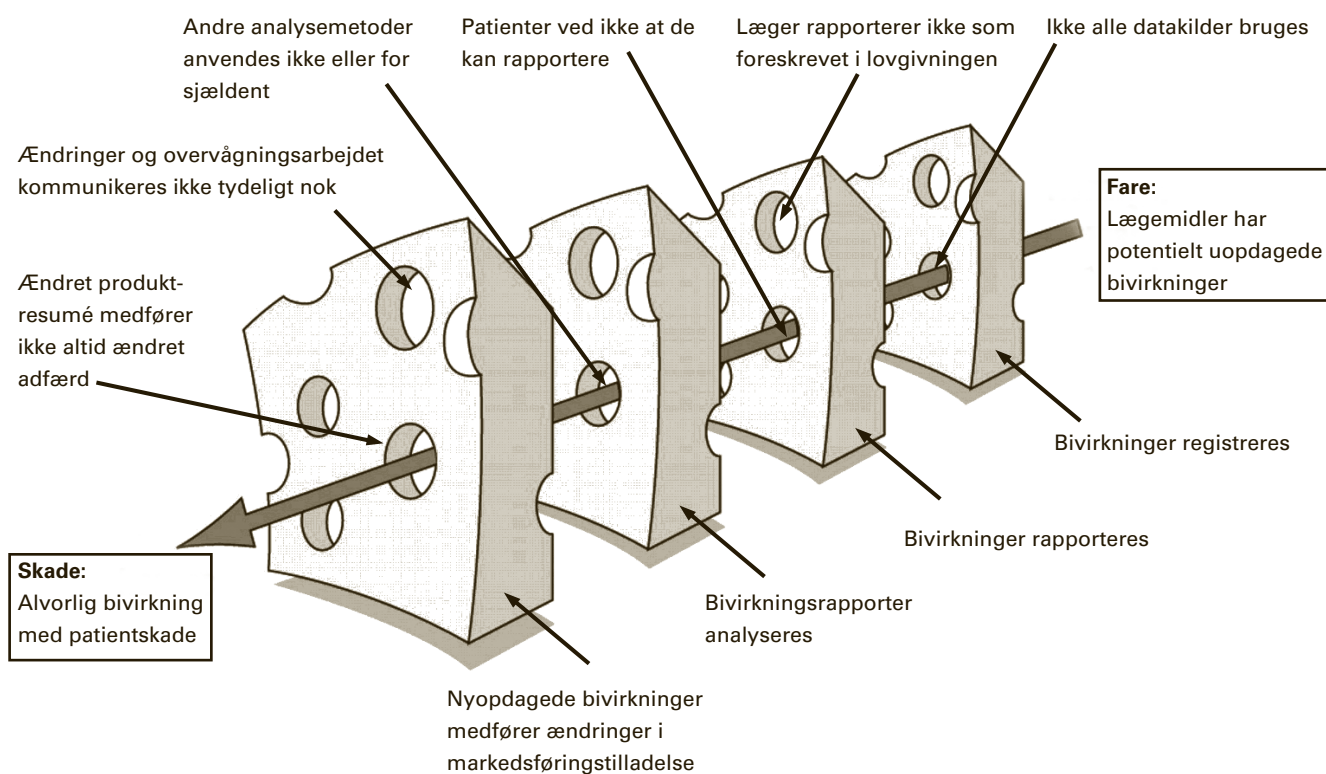
James Reason, professor emeritus i psykologi ved universitetet i Manchester, er ophavsmand til schweizerostmodellen¹⁹, der ofte anvendes inden for patientsikkerhed. Modellen illustrerer, hvordan fejl kan opstå, fordi barriererne mod fejl ikke er perfekte. Hullerne i osten illustrerer disse uperfekte barrierer, og fejlen sker, når tilfældet vil, at hullerne står på linje.

Anvendes schweizerosttankegangen på lægemiddelsikkerhedsområdet kan man forestille sig følgende opbygning: Der eksisterer en potentiel fare, idet lægemidler kan have ukendte og måske alvorlige bivirkninger.

Systemet består af en række barrierer for at undgå, at faren rammer patienten, som kan blive skadet.

Det nuværende system for lægemiddelsikkerhed indeholder mindst fire barrierer (idet vi her fokuserer på systemer og ikke på den enkelte patient eller den enkelte sundhedsperson), og der synes at være en række huller i disse barrierer. Hullerne er her anført under den enkelte barriere og i kronologisk rækkefølge fra den potentielle fra til den potentielle patientskade.

I de følgende seks afsnit behandles hvert muligt "hul i osten" i større detalje.



¹⁹ Reason J. Human error: models and management. *BMJ*. 2000;320:768-70.

4.1 Datafangst fra andre systemer

Hvordan kan det være, at man ikke i højere grad udnytter andre datakilder end bivirkningsrapporter i overvågningsarbejdet?

Der findes i sundhedsvæsenet en lang række helt eller delvist elektroniske datakilder, hvori informationer om bivirkninger naturligt vil forekomme. Det synes derfor oplagt at udvikle redskaber til at inddrage disse datakilder i postmarketing-overvågningsarbejdet af et lægemiddels sikkerhed. Der tænkes her på muligheden for at høste og samkøre data fra:

- laboratoriesystemer
- patologidatabaser
- elektroniske patientmedicineringssystemer
- elektroniske journaler
- registre etableret til anden forskning
- patientadministrative systemer mv.

Der er ikke kendskab til, at sådanne datakilder for nærværende systematisk anvendes til signalgenerering. Begrebet signal bruges om forekomsten af en eller flere rapporter, der viser en sammenhæng mellem et lægemiddel og en bivirkning, og hvor en eventuel kausalitet er ukendt men bør undersøges nærmere. Signalgenerering bliver dermed en vigtig del af lægemiddelsikkerheden.

I dag arbejder man derfor i de etablerede bivirkningsdatabaser med forskellige statistiske redskaber, der for eksempel kan vise, om en given bivirkning rapporteres hyppigere for et givet lægemiddel end forventet. Der er publiceret flere artikler^{20,21,22} om dette indenfor de seneste år.

En af udfordringerne ved at lave statistiske analyser af rapporterede bivirkninger er, at man alene arbejder med data, der baserer sig på, at en kliniker har erkendt en formodet bivirkning. Dermed risikerer man at gå glip af værdifulde sikkerhedsoplysninger, idet det er velkendt,

at det i en lang række tilfælde vil være overordentligt svært at erkende en bivirkning.²³

Eksempel: Automatisk registrering af bivirkning til blodfortyndende behandling

Omkring 50.000 danskere er i blodfortyndende behandling²⁴ med en gruppe af lægemidler, der modvirker effekten af vitamin K i koagulationssystemet. En række af disse patienter får bivirkninger til behandlingen i form af blødning, og atter andre må indlægges til observation, fordi de er i risiko for blødning. Begge grupper af patienter opfylder således kriterierne for en alvorlig bivirkning, der skal rapporteres. Imidlertid vil den samme information også kunne findes ad anden vej end bivirkningsrapportering ved at koble forskellige datakilder:

- i det patientadministrative system og en eventuel elektronisk journal vil indlæggelsen være registreret med en forgiftningsdiagnose (T45.0A)
- laboratoriesystemet vil indeholde abnorme blodprøveværdier (INR, et mål for blodets størkningsevne), der sjældent vil forekomme hos patienter, der ikke er i behandling med disse lægemidler
- elektroniske systemer til håndtering af lægemidler vil vise, at patienten har fået modgift (vitamin K) mod lægemidlerne. Systemerne vil også indeholde information om, at patienten er i behandling med det blodfortyndende lægemiddel

Selv som enkeltstående oplysninger vil ovenstående give stærk mistanke om en lægemiddelbivirkning; ses oplysninger samlet og på tværs af datakilderne, vil de entydigt signalere, at en patient har været ramt af en bivirkning.

²⁰ Almenoff J et al. Perspectives on the use of data mining in pharmacovigilance. *Drug Safety*. 2005;28:981-1007.

²¹ Almenoff JS, Pattishall EN, Gibbs TG, DuMouchel W, Evans SJW, Yuen N. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82:157-66

²² Bate A, Lindquist M, Edwards IR. The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety: example of the WHO database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008;22:127-40

²³ Jick H. The discovery of drug-induced illness. *N Engl J Med*. 1977;296:481-5.

²⁴ Nielsen JD, Rasmussen HMS, Husted SE. Den antitrombotisk behandlede patient. *Ugeskr Læger* 2006;168:4296-9

I boksen er vist et eksempel på, hvordan information om en bivirkning kan findes i andre datakilder. Det forekommer således oplagt, at en del af den bivirkningsrapportering, der foregår, er unødvendig, da oplysningerne i mange tilfælde allerede vil være til stede i andre systemer. Ved at anvende eksisterende datakilder opnår man ikke blot mere komplette data, men sparer tillige tid for det klinisk arbejdende personale.

- Hvordan integreres alle relevante datakilder i bivirkningsovervågningen?
- Hvordan kan automatisk datafangst erstatte traditionel bivirkningsrapportering så man undgår dobbeltarbejde?
- Hvordan styrker det lægemiddelsikkerheden, at der rapporteres alvorlige, men kendte bivirkninger?

4.2 Sundhedspersoners rapportering af bivirkninger

Hvordan kan det være, at læger ikke rapporterer i større omfang?

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring publicerede i 1997 resultaterne af en undersøgelse²⁵ af årsagerne til, at sundhedspersoner rapporterer bivirkninger. Undersøgelsen blev foretaget med hjælp fra 12 af de 34 nationale centre for bivirkningsrapportering (i Danmark Lægemiddelstyrelsen). De nationale centre udsendte spørgeskemaer til 20 konsekutive rapportører, og fra den danske del af undersøgelsen indkom der 17 besvarelser. Undersøgelsen søgte at afdække både årsager til at rapportere og årsager til ikke at rapportere.

Undersøgelsen af afdækkede følgende årsager til at rapportere:

- godt personligt forhold til det nationale center – eller i hvert fald oplevelsen af, at der er et positivt forhold
- aktiv og personlig feedback

- enkle og nemt tilgængelige rapporteringsformularer
- alvorlig bivirkning
- nyt lægemiddel
- ukendt bivirkning
- stærk mistanke om kausalitet.

Undersøgelsen af afdækkede følgende årsager til ikke at rapportere:

- komplekse eller tidskrævende formularer
- manglende feedback
- manglende tid
- forespørgsler om eller forventning om forespørgsler om yderligere information
- manglende oplevelse af, at rapportering anvendes til noget som helst

Artiklen nævner også nogle af respondenternes forslag til otivationsfremmende foranstaltninger, fx finansielle incitament eller muligheden for at rapportere telefonisk. I 2002 iværksatte den svenske lægemiddelstyrelse en undersøgelse, der havde til formål at vurdere hvor godt den i et nationalt, europæisk og internationalt perspektiv løste sine opgaver. I afrapporteringen²⁶ af de nationale aspekter vurderede man, at decentraliseringen²⁷ af bivirkningsrapporteringen har ført til en øget kvalitet om ikke kvantitet af rapporter.

Samme år foretog man en spørgeskemaundersøgelse²⁸ blandt 300 tilfældigt udvalgte svenske læger. Blandt forslagene til tiltag, der kunne fremme rapporteringen, nævnes:

- mulighed for telefonisk rapportering
- enklere formular
- mulighed for at diskutere sagen med en kvalificeret læge inden rapportering
- bivirkningsansvarlige sygeplejersker på klinikker og sygehuse
- bedre respons fra de regionale centre/den svenske lægemiddelstyrelse

Ovenstående fokuserer på faktorer, der påvirker lægers rapportering af bivirkninger. Man kan imidlertid overveje, om man også i større grad burde fokusere på den viden om patienters bivirkninger, som andre sundhedspersoner ligger inde med. Her tænkes for eksempel på de farmaceuter, der ekspederer recepter og rådgiver patienten om anvendelsen af medicinen, samt på de

sygeplejersker og social- og sundhedsassistenter, der dispenserer og administrerer medicin. Især sidstnævntegrupper får utvivlsomt gennem deres tættere og hyppigere kontakt med patienterne kendskab til bivirkninger, som patienterne ikke nødvendigvis taler med deres læger om.

Eksempel: Rapportering af en bivirkning

En ung reservelæge på medicinsk afdeling er ved at gå udskrivningsstuegang på en patient, der har været indlagt med en alvorlig hudreaktion. Man mistænker, at hudreaktionen skyldes patientens blodtryksmedicin. Ud over denne medicin tager patienten dagligt tabletter for sukkersyge og forhøjet kolesterolindhold i blodet samt blodfortyndende medicin.

Lægen vil nu – foruden at give indlæggelsen en diagnosekode i journalen og hospitalets patientadministrative system – rapportere den formodede bivirkning via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside. Her er en liste over de informationer, hun som minimum skal indtaste i det elektroniske skema til bivirkningsrapportering:

Information	Eventuelle problemer for lægen
En beskrivelse af bivirkningen	Uproblematisk; informationen findes i hospitalets journal
Tidspunkt for bivirkningens indtræden og afslutning	Uproblematisk; informationen findes i hospitalets journal
Lægemidlets handelsnavn	Patienten nåede ikke at tage medicinpakningen med ved indlæggelsen. Med sig har han til gengæld en tom æske fra tidligere, men gør opmærksom på, at han næsten får en forskellig æske hver gang, han er på apoteket. Dette skyldes, at apotekerne i udgangspunktet skal udlevere det billigste lægemiddel, og at priserne kan skifte hver anden uge. Lægen må derfor kontakte apoteket og forhøre sig om, hvilket lægemiddel der er udleveret til patienten, eller slå dette op i PEM'en (Personlige Elektroniske Medicinprofiler).
Tidspunktet for behandlingens påbegyndelse	Patienten kan ikke huske præcist, hvornår han blev sat i behandling for forhøjet blodtryk, så reservelægen må ringe til patientens praktiserende læge for at få den oplysning.
Dette illustrerer blot minimumskravene. Hvis rapporten skal være komplet og omfatte de øvrige lægemidler patienten anvender, vil der være tilsvarende udfordringer med at tilvejebringe informationen for disse.	

²⁵ Biriell C, Edwards IR. Reasons for reporting adverse drug reactions – Some thoughts based on an international review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1997;6:21-6.

²⁶ Läkemedelsverket. Biverkningsutredningen. Uppsala, 2003.

²⁷ Bivirkningsrapporteringen er i Sverige siden 1992 successivt decentraliseret til seks regionale centre, der er forankret i universitetssygehusenes klinisk farmakologiske enheder.

²⁸ Ekbohm Y, Hedenmalm K, Dalin L, Lönnroth K, Persson I. Rapportering av biverknningar – ett system som behöver förbättras. Redovisning av en enkätstudie till läkare. *Läkartidningen.* 2002;99:3290-5.

For nye lægemidler gælder der en skærpet pligt: Uanset den formodede bivirknings alvorlighed skal den rapporteres. Denne skærpede rapporteringspligt gælder også for generiske lægemidler, uanset at der er tale om kendte indholdsstoffer, der blot markedsføres under forskellige navne. Den skærpede rapporteringspligt gælder de første to år efter lægemidlets faktiske markedsføring. Det har ikke været muligt for forfatterne til denne rapport at lokalisere oplysninger om den faktiske markedsføringsdato på hverken www.produktresume.dk (en side, der drives af Lægemiddelstyrelsen) eller på medicin.dk.

Lægemidlers produktresumé indeholder alene oplysninger om godkendelsesdatoen, men ikke datoen for den faktiske markedsføring. Derfor kan man ikke være sikker på at overholde den skærpede indberetningspligt, hvis man anvender godkendelsesdatoen som udgangspunkt, og indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke har taget denne i brug umiddelbart.

Det bliver dermed de facto umuligt for den enkelte læge, tandlæge eller dyrlæge at overholde den skærpede rapporteringspligt, da det ikke er muligt at orientere sig om et lægemiddels faktiske markedsføringsdato.

Den eksterne undersøgelse af FDA, der er gennemgået i kapitel 2, førte blandt andet til et forslag om, at nye lægemidler mærkes, så læger og patienter tydeligt kan se, at der er tale om et nyt lægemiddel og derfor have en passende skærpet opmærksomhed på bivirkninger. Fra europæisk side arbejdes på at etablere en liste over lægemidler, der er under skærpet overvågning.²⁹ En sådan let tilgængelig liste findes for nærværende ikke i Danmark.

I den danske diskussion om antallet af rapporter, kan det være interessant at sammenligne med patientsikkerhedsorganisationens erfaringer, hvor der siden ind-

førelsen af den lovpligtige rapportering af utilsigtede hændelser er sket en eksplosiv udvikling i antallet af rapporter: Fra knap 6.000 rapporter i 2004 til over 20.000 rapporter i 2007.³⁰ En væsentlig forskel i måden rapporter håndteres er, at den primære sagsbehandling af rapporter om utilsigtede hændelser sker lokalt og regionalt.

Det skal desuden bemærkes, at det ikke i den internationale litteratur har været muligt at genfinde den store interesse for antallet af rapporter, som findes i den danske debat.

- *Hvordan kan rapporteringsskemaet blive bedre og enklere, så flere bivirkninger rapporteres, og rapporterne får en højere kvalitet?*
- *Hvordan styrker det lægemiddelsikkerheden, at der gælder en skærpet rapporteringspligt for generiske lægemidler?*
- *Hvordan kan det være, at der i Danmark er så stort fokus på antallet af rapporter, når man ikke kan genfinde denne interesse i den internationale litteratur?*
- *Hvordan kan det være, at læger ikke er lige så villige til at rapportere bivirkninger, som de er til at rapportere utilsigtede hændelser?*
- *Kan lægemiddelsikkerheden styrkes, hvis også andre faggrupper end læger rapporterer formodede bivirkninger?*

4.3 Patienters mulighed for at rapportere bivirkninger

Hvordan kan det være, at patienter ikke rapporterer flere bivirkninger?

Der er meget få patienter, der selv rapporterer en bivirkning. I Fraunhofer-rapporten opgøres fordelingen af bivirkningsrapporter på rapportører således:

Table 3.16. Suspected ADRs from reporter groups

	%[Median]
Doctors/dentists	52.05
MAHs	37.29
Others	3.27
Pharmacists	1.80
Nurses	.00
Patients	.00
Coroners	.00

I et nyere studie³¹ med data fra 2007 udgør andelen af bivirkningsrapporter fra patienter i Danmark dog en større andel, nemlig 7 %.

Der er fra flere sider et ønske om at styrke patienternes involvering, så den dækker både risikoafvejningen omkring anvendelse af et lægemiddel og rapportering af bivirkninger.³²

Kommissionens lægemiddelsikkerhedsstrategi nævner specifikt, hvordan lovgivningen tydeligt skal vise patienters mulighed for at rapportere. Samtidig foreslås, at indlægssedlerne påføres vejledning i at rapportere bivirkninger.³³ Institute of Medicine's rapport³⁴ om FDA foreslår på samme vis en særlig mærkning af lægemidlet, når det er nyt.

At involvere patienterne kræver dog en øget indsats i forhold til patientuddannelse og -information. Kritiske og velinformerede patienter er en forudsætning for, at et ønske om involvering kan opfyldes.³⁵ Der er i Danmark betydelig erfaring med patientuddannelse, og det synes oplagt at gøre brug af disse erfaringer.

En undersøgelse³⁶ af gigtpatienters viden om bivirkninger ved smertestillende medicin tyder på, at en sådan

uddannelses- og informationsindsats er nødvendig. Blandt 170 patienter, som besvarede en spørgeskemaundersøgelse kunne halvdelen ikke svare korrekt på et spørgsmål om sammenhængen mellem udvikling af bivirkninger til gigtmedicinen og samtidig indtagelse af visse receptfri smertestillende lægemidler. En fjerdedel angav, at de anser risikoen for bivirkninger ved gigtmedicinen for så alvorlig, at de er tilbageholdende med at tage medicinen.

I arbejdet med patientsikkerhed er patientinvolvering i stadig stigende omfang kommet på dagsordenen. WHO World Alliance for Patient Safety har som del af sit ambitiøse program et projekt: Patients for Patient Safety³⁷, der sætter fokus på patientinvolvering.

I en ledende artikel³⁸ om netop WHO World Alliance for Patient Safety beskriver Ralph Edwards, direktør for WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, hvordan det rette samarbejde med alliancen kan resultere i forbedringer i lægemiddelsikkerheden.

- *Hvordan sikres reel og effektiv involvering af patienterne i arbejdet med lægemidlers sikkerhed?*
- *Hvordan sikres patienternes viden om bivirkninger?*
- *Hvordan sikres patienternes viden om, at de kan rapportere bivirkninger?*

4.4 Metoder til analyse af bivirkningsrapporter

Kan bivirkningsrapporter analyseres med andre metoder?

I Danmark er analyse af bivirkningsrapporter uddelegeret til lægemiddelvirksomhederne, sådan at Lægemiddelstyrelsen varetager en mere administrativ rolle. Bivirkningsrapporter videregives løbende til indehaveren af markedsføringstilladelsen, og det er derefter op til

²⁹ Afsnit 2.1.3 og afsnit 3.1.3

³⁰ Dansk Patientsikkerhedsdatabase, <http://www.dpsd.dk/>

³¹ Aagaard L, Stenver DI, Hansen EH. Structures and processes in spontaneous ADR reporting systems: a comparative study of Australia and Denmark. Pharm World Sci. 2008 Mar 19 [e-publikation før tryk, PMID: 18350372].

³² Edwards IR. The future of pharmacovigilance: a personal view. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64:173-81.

³³ Afsnit 3.1.3 side 12, ³⁴ Afsnit 2.1.3 side 12

³⁵ Hugman B. From the Uppsala Monitoring Centre. A Review of Viewpoint Part 1 and Part 2. Drug Safety. 2005;28:645-6.

³⁶ Ørnbjerg LM, Andersen HB, Kryger P, Cleal B, Hetland ML. What do patients in rheumatologic care know about the risks of NSAIDs? J Clin Rheumatol. 2008;14:69-73.

³⁷ http://www.who.int/patientsafety/patients_for_patient/en/

³⁸ Edwards IR. The WHO World Alliance for Patient Safety. A new Challenge or an Old One Neglected. Drug Safety 2005;28:379-86.

lægemiddelvirksomheden at aggregere rapporter og fastlægge årsagssammenhænge.³⁹

Det er således muligt, at analysemetoderne varierer alt efter hvilken virksomhed, der har markedsførings-tilladelsen til et lægemiddel. Det er vanskeligt at fores-tille sig, at samarbejdet omkring analyse af rapporter vedrørende forskellige lægemidler med samme ind-holdsstof er optimalt.

I tilslutning til WHO's World Alliance for Patient Safety har WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring iværksat et pilotprojekt, der skal arbejde med analysemetoder kendt fra andre sikkerhedskritiske in-dustrier som for eksempel kerneårsagsanalyse.⁴⁰ Tank-en er, at der bag en rapport om en alvorlig bivirkning kan ligge megen baggrundsinformation, der kan bidrage til forståelse af en mulig årsagssammenhæng, og at traditionelle epidemiologiske metoder er utilstrækkelige for forståelsen af individuelle hændelser.

Man kan forestille sig, at kerneårsagsanalysen vil kunne afdække områder af hændelsen, der har betydning for, hvordan man fremover bedre kan identificere el-ler afhjælpe den pågældende bivirkning. Uanset at en bivirkning definatorisk er en ikke-forebyggelig egenskab ved lægemidlet, kan man forestille sig, at følgerne af bivirkninger kan forebygges eller reduceres, og at indsigt herom kan erhverves gennem kerneårsagsanalyser. Sådanne analyser vil være særligt relevante i tilfælde, hvor man vurderer, at bivirkningen er relateret til en utilsigtet hændelse i medicineringsprocessen.

Kerneårsagsanalyser foregår i tværfaglige teams, sam-mensat af de personer, der var involverede i hændelsen og eventuelle specialister på området. Analysen foregår ved, at man opstiller en faktuel beskrivelse af hændel-sen, og herefter begynder at forholde sig undrende til den. Metoden omfatter forskellige tests, der skal sikre, at resultatet – kerneårsagerne – er reelle.⁴¹

Man kan overveje, hvorvidt det er muligt at opnå et sådant tværfagligt analysearbejde, hvis ansvaret for ana-lyse af bivirkningsrapporter alene ligger hos producenten eller indehaveren af markedsføringstilladelsen.

- *Hvordan bliver hver enkelt bivirkningsrapport opti-malt analyseret?*
- *Begrænser den nuværende ansvarsfordeling mel-lem industri og regulatoriske myndigheder mulig-hederne for at analysere formodede bivirkninger til bunds?*

4.5 Ændringer i markedsføringstilladelsen

Hvordan kan det være, at ændringer i produkt-resumeer ikke synes at nå ud til alle?

De periodiske sikkerhedsopdateringer fra lægemiddel-virksomheder om et lægemiddel kan resultere i ændring-er i indlægssedlen eller i produktresumeeet.⁴²

For lægemidler, der har markedsføringstilladelse i Danmark kan produktresumeeer bl.a. findes på www.produktresume.dk. Dette gælder imidlertid ikke for lægemidler godkendt efter den centrale procedure, hvor produktresumeeet skal søges hos EMEA.

Hvis man prøver at søge efter et centralt godkendt lægemiddel på www.produktresume.dk, får man en side frem, der henviser til EMEA's hjemmeside. Det er den samme side, man får frem, hvis man staver forkert i et handelsnavn, der faktisk findes på den danske hjem-me-side.

Det er formentlig de færreste sundhedspersoner el-ler patienter, der ved, efter hvilken af de fire mulige godkendelsesprocedurer et lægemiddel er godkendt. Det synes derfor ikke optimalt, at den danske hjem-me-side ikke indeholder de centralt godkendte lægemidlers produktresume.

Oplysninger i produktresumeeer er desuden ikke konsist-ent en del af mange sundhedspersoners hverdag fx i elektroniske medicineringssystemer. Følgelig kan man overveje om opdateringer og ændringer i produkt-resumeeer kommer frem i rette tid og til de rette per-soner.

Sundhedspersoner har brug for mere vejledning og information om lægemiddelsikkerhed end blot den, der gives i produktresumeeet. Der er megen anvendelig infor-mation tilgængelig, men den findes ikke samlet på et enkelt sted.⁴³

- *Hvordan sikres det, at ny viden om bivirkninger fører til relevant ændring af adfærd omkring et lægemiddel?*
- *Hvordan sikrer man, at informationen er tilgængelig og anvendelig i de forskellige sundhedspersoners faglige hverdag?*
- *Hvordan sikrer man, at informationen er tilgængelig og anvendelig for patienterne?*
- *Har de regulatoriske myndigheder de nødvendige redskaber til at sikre lægemidlers sikkerhed?*
- *Anvendes Risk Management Plans som et tilstrækkeligt aktivt redskab af de regulatoriske myndigheder?*

4.6 Kommunikation og feedback

Hvordan kan det være, at kommunikation og feed-back omkring bivirkningsrapportering og analyser af lægemiddelsikkerhed synes begrænset?

EU Kommissionens nye strategi om lægemiddelsikker-hed anerkender et behov for mere gennemsigtighed i kommunikationen på området.⁴⁴ I USA anbefaler Insti-tute of Medicine at oprette et rådgivende organ omkring alle kommunikationsaktiviteter, hvor der er repræsentan-ter for såvel forbruger- som patientorganisationer.⁴⁵ Det virker sandsynligt, at en direkte og personlig feed-

back på en henvendelse om en sikkerhedsrisiko stimu-lerer til flere og kvalificerede henvendelser. I Danmark kan man udfylde bivirkningsrapporter online via Læge-middelstyrelsens hjemmeside både som patient og som sundhedsprofessionel. Lægemiddelstyrelsen sender rapporten videre til indehaveren af markedsførings-tilladelsen. Den eneste feedback, rapportøren modtager fra Lægemiddelstyrelsen, er derfor en kvittering på modtagelse af udfyldt skema.

I nogle tilfælde vil rapportøren blive kontaktet af læge-middelvirksomheden for supplerende oplysninger til deres analyse, men det synes ikke klarlagt, i hvilket omfang og hvor konsistent det sker. For de fleste vil det næppe virke befordrende, at en henvendelse til en offentlig myndighed om en formodet bivirkning bes-vares af en virksomhed, der ikke kan siges at være fri for interessekonflikter i bedømmelsen af sagen.

Ud over den konkrete feedback på en rapport synes kommunikationsniveauet omkring bivirkninger at kunne øges og forbedres.

En mere åben dialog omkring brug af lægemidler mel-lem eksperter, klinikere, patienter, forbrugere, myndig-hederne og lægemiddelproducenterne, blandt andet med afsæt i bivirkningsrapporter, kan danne baggrunden for en sådan kvalificering af kommunikationen, som ligeledes kan afføde retningslinjer og vejledning, der er mere håndgribelige end at overlade til den enkelte at tolke produktresumeeer.⁴⁶

- *Hvordan bliver kommunikation bedre, så alle aktører rettidigt får den nødvendige information og feed-back for at kunne anvende lægemidler sikkert?*
- *Hvordan bliver kommunikationen bedre, så myndighedernes analyser kommer til relevante aktørers kendskab?*
- *Hvordan kan målbare krav til kommunikation gøres til en del af myndighedernes resultatkontrakter?*

³⁹ Aagaard L, Stenver DI, Hansen EH. Structures and processes in spontaneous ADR reporting systems: a comparative study of Australia and Denmark. Pharm World Sci. 2008 Mar 19 [e-publikation før tryk, PMID: 18350372].

⁴⁰ Report from the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Activities July 2006 – June 2007. <http://www.who-umc.org/graphics/14865.pdf>.

⁴¹ Jensen EB. Kerneårsagsanalyser. Kompendium for risikomanagere og andre med ansvar for analyse af utilsigtede hændelser. Dansk Selskab for Patient-sikkerhed, København, 2004.

⁴² <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=5753>

⁴³ Edwards IR. The future of pharmacovigilance: a personal view. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64:173-81.

⁴⁴ Se afsnit 3.1.5 på side 13

⁴⁵ Se afsnit 2.1.4 på side 10

⁴⁶ Edwards IR. The future of pharmacovigilance: a personal view. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64:173-81.

Sammenfatning

Lægemidlers sikkerhed og rapportering af bivirkninger har i flere omgange over de seneste år været genstand for betydelig offentlig diskussion. I Danmark er det senest sagen omkring kontraststoffet Omniscan, der har fået diskussionen til at blusse op og denne gang også skabt politisk interesse for området.

Nærværende rapport har forsøgt at tilgå problemstillingen ud fra den metodik, der anvendes ved kerneårsagsanalyser: Vi har først forsøgt at opstille en oversigt over den nuværende praksis, hvorefter vi har stillet en lang række åbne spørgsmål til denne. Spørgsmålene kan sammenfattes til det overordnede spørgsmål: Hvordan kan vi komme fra det sikre lægemiddel til den sikre patient?

Spørgsmålene er faldet i seks hovedkategorier:

Det første område vedrører datakilder til viden om lægemiddelsikkerhed. Vi har her undret os over, at der findes uudnyttede kilder, og over hvorvidt udnyttelse af disse kilder kan erstatte nogle af de traditionelle bivirkningsrapporter.

Det andet område drejer sig om sundhedspersoners rapportering af bivirkninger. Vi har her stillet spørgsmålstegn ved, om det er tilstrækkeligt enkelt at rapportere bivirkninger, herunder om de nødvendige oplysninger for at kunne lave en rapport er umiddelbart tilgængelige, og om der kunne være noget at lære af patientsikkerhedsområdets store succes med rapportering af utilsigtede hændelser. Som et meget specifikt spørgsmål, undrer vi os over, om der er behov for at have en skærpet rapporteringspligt for nye generiske lægemidler.

Den tredje gruppe af spørgsmål vedrører patienters kendskab til bivirkninger og muligheden for at rapportere dem. Vi spørger her, om det er muligt i højere grad at inddrage patienterne, og om det er nok på indlægs-sedlen at orientere om muligheden for at rapportere.

For det fjerde spørger vi, om det er muligt at supplere de nuværende redskaber, når en bivirkningsrapport skal analyseres. Vi undrer os også over, om den nuværende ansvarsfordeling i Danmark, hvor industrien forestår størstedelen af sagsbehandlingen af bivirkningsrapporter er den rette.

Som en femte gruppe af spørgsmål har vi forholdet mellem ændringer i markedsføringstilladelsen og ændringer i sundhedspersoners adfærd: Hvordan sikrer vi, at den viden, der opnås blandt andet via bivirkningsrapporter, og som fører til ændrede markedsføringstilladelser og produktresumeeer, også fører til ændringer i adfærden hos de læger, der udskriver medicinen, hos de sygeplejersker, der administrerer den, og hos de patienter, der anvender den?

I den sjette og sidste gruppe har vi det overordnede spørgsmål: Hvordan bliver kommunikationen mellem de regulatoriske myndigheder, patienter, offentligheden og sundhedspersoner så god, at alle får rettidig, nødvendig og anvendelig information for at kunne anvende lægemidler sikkert.

Vi har som nævnt ikke svarene på spørgsmålene, men vil opfordre til, at disse søges fundet i den kommende debat om et forbedret system til håndtering af bivirkningsovervågning.

Bivirkninger:

Fra lægemiddelsikkerhed til patientsikkerhed

