

## **Handlingsplan for en styrket lægemiddelovervågning 2019-2021**

### **Baggrund**

I dag foregår udvikling og håndtering af lægemiddelstoffer og lægemidler i stigende omfang i et samarbejde mellem forskere og virksomheder inden for EU og 3. lande. Af hensyn til patientsikkerheden har denne udvikling medført behov for en stram EU-regulering af alle aktiviteter og samtidig en effektiv overvågning og kontrol af reglernes efterlevelse.

Inden nye lægemidler kan godkendes, undersøges de i en afgrænset patientgruppe i kliniske studier. De kliniske forsøg giver kendskab til det enkelte lægemiddels virkning og hyppigste bivirkninger. Et lægemiddel kan godkendes, hvis forholdet mellem dets fordele og risici er gunstigt. Når et lægemiddel er godkendt og herefter markedsføres, skal dets sikkerhed løbende overvåges.

Et grundlæggende element i lægemiddelovervågningen er, at sundhedspersoner og medicinbrugere indberetter formodede bivirkninger om markedsførte lægemidler til lægemiddelmyndighederne. Signaler fra indberetningerne bliver løbende vurderet af myndigheder og lægemiddelvirksomheder. Den samlede overvågning sker ved en regelmæssig analyse og vurdering af alle data om de enkelte lægemidler, herunder data fra bivirkningsindberetninger, rapporter fra virksomheder og videnskabelig litteratur fra hele verden.

Overvågningen skal sikre, at et lægemiddels fordele til stadighed overstiger dets risici. Hvis det viser sig, at forholdet mellem fordele og risici ikke længere er gunstigt, skal markedsføringstilladelsen ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Se nærmere om lægemiddelovervågning i bilag til Handlingsplanen.

Denne handlingsplan bidrager til den samlede strategi for Lægemiddelstyrelsens (LMST's) virksomhed 2017-2021. Formålet med strategien er, at LMST skal konsolidere og udvikle sit arbejde med at fremme adgangen til effektive og sikre lægemidler i det danske sundhedsvæsen bedst muligt. Handlingsplanen bidrager også til at fremme anbefalinger fra regeringens Væksteam for life science om LMST's fremtidige virksomhed. Styrelsen skal tilstræbe, at kvaliteten i dens daglige drift er i europæisk topklasse.

### **Hovedformål og overordnet strategi**

Handlingsplanens hovedformål er at styrke kvaliteten i lægemiddelovervågningen og dermed at forbedre sikkerheden ved brug af lægemidler.

Planen er en fortsættelse af nedenstående tidligere handlingsplaner om lægemiddelovervågning, som LMST og Sundheds- og Ældreministeriet har iværksat siden 2009. Med forskellige indsatsområder og konkrete initiativer har de samlet bidraget til en væsentlig styrkelse af den danske lægemiddelovervågning.

Planen skal fastholde en fortsat prioritering af medicinbrugernes sikkerhed og fremme den fagstrategi for lægemiddelovervågning, som indgår i styrelsens samlede strategi for 2017-2021. Fagstrategi og handlingsplan er målrettet indsatsområder, som er afgørende for lægemiddelsikkerheden. Det drejer sig om at sikre en helhedsorienteret indsats i samarbejde med relevante aktører. Lægemiddelovervågning kan kun være effektiv med bidrag fra alle aktører, herunder medicinbrugere, sundhedspersoner og lægemiddelvirksomheder. Planens aktiviteter har også til formål at styrke kvaliteten i den samlede

lægemiddelovervågning - både ved indsamling af bivirkningsdata og ved vurdering og opfølgning på signaler i overvågningen. Indsatsen er bl.a. målrettet LMST's kvalitetsstyring og rådgivning om lægemiddelsikkerhed.

## Aktører

LMST er hovedansvarlig for handlingsplanens aktiviteter.

Følgende aktører medvirker aktivt i arbejdet:

- Lægemiddelvirksomheder, Lægemiddelindustriforeningen, Industriforeningen for Generiske og Biosimilære Lægemidler, Parallelimportørforeningen og Dansk Lægemiddelinformation (DLI).
- Det regionale område: Danske Regioner, hospitaler, lægemiddelkomiteer, kliniske farmakologiske afdelinger, bivirkningsmanagere, speciallæger, sygeplejersker, Giftlinjen mfl.
- Det kommunale område: KL, kommunal sygepleje og sundhedspleje mfl.
- Det statslige område: Rådet for Lægemiddelovervågning, LMST's Kvalitetsforum, Sundhedsstyrelsen, Styrelsen for Patientsikkerhed, Sundhedsdatastyrelsen, Statens Serum Institut, Patienterstatningen og Sundheds- og Ældreministeriet.
- Sundhedsfaglige organisationer: Lægeforeningen, Praktiserende Lægers Organisation og videnskabelige selskaber, herunder Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Patientsikkerhed, Pharmadanmark m.fl.
- Danmarks Apotekerforening og Sygehusapotekerne i Danmark.
- Patient- og forbrugerorganisationer.

## Tidsplan og opfølgning

Handlingsplanen iværksættes i 2019 og afsluttes med udgangen af 2021.

LMST udarbejder i 3. kvartal 2020 en statusrapport om arbejdet med aktiviteterne og kommer ved behov med forslag til justeringer i planen.

LMST udarbejder i 1. kvartal 2022 en rapport om den samlede handlingsplan til Rådet for Lægemiddelovervågning, LMST's Kvalitetsforum og Sundheds- og Ældreministeriet samt anbefalinger til den videre indsats i lægemiddelovervågningen.

## Økonomi

Alle aktører bidrager til deres aktiviteter i handlingsplanen.

Sundheds- og Ældreministeriet har bevilget 200.000 kr. til konsulentbistand til LMST til fremme af handlingsplanen, herunder til en informationsindsats målrettet læger.

## Indsatsområder

Handlingsplanen omfatter tre indsatsområder:

1. Styrket samarbejde om lægemiddelovervågning
2. Øget kvalitet i indberetning af data om lægemiddelbivirkninger
3. Øget kvalitet i vurdering, analyse og opfølgning på signaler fra lægemiddelovervågningen.

Inden for de enkelte indsatsområder vil der efter behov være fokus på sikkerheden ved udvalgte grupper af lægemidler, herunder nye lægemidler, biologiske og biosimilære lægemidler og vacciner samt på interaktioner ved samtidig brug af flere lægemidler.

## Tidligere handlingsplaner om lægemiddelovervågning

Handlingsplanen er en fortsættelse og udbygning af tidligere handlingsplaner for lægemiddelovervågningen:

- Handlingsplan fra 2009 med indsatsområder og konkrete initiativer til forbedring af systemet for bivirkningsindberetninger
- Handlingsplan for en styrket lægemiddelovervågning 2011-2013
- Handlingsplan for en styrket lægemiddelovervågning 2014-2015
- Handlingsplan om bedre overvågning af biologiske lægemidler, biosimilære lægemidler og vacciner 2015-2016.

## Gældende regelgrundlag om lægemiddelovervågning

- Lov om lægemidler
- BEK om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m.
- BEK om bivirkningsovervågning af lægemidler
- BEK om forretningsorden for Rådet for Lægemiddelovervågning.
- Forordning 726/2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur (med senere ændringer).
- Gennemførelsesforordning 520/2012 om udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 og Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF.

## Indsatsområde 1. Styrket samarbejde om lægemiddelovervågning

### Indsats

**LMST arbejder for at styrke samarbejdet mellem alle aktører gennem aktiviteter målrettet organisering, videndeling, koordination og kommunikation.**

### **Aktiviteter**

- **LMST arbejder for at igangsætte, vedligeholde og deltage i samarbejdsstrukturer og videndeling først og fremmest med følgende aktører:**
  - Sundhedsinstitutioner, bivirkningsmanagere, læger, tandlæger, jordemødre, farmaceuter og andre sundhedspersoner og faglige organisationer om bivirkningsindberetninger af høj kvalitet
  - Lægemiddelvirksomheder om bivirkningsindberetninger af høj kvalitet og hurtigudmelding om sikkerhedsinformation
  - Patient- og forbrugerorganisationer om indberetning af oplevede bivirkninger
  - Rådet for Lægemiddelovervågning, der yder generel rådgivning til Lægemiddelstyrelsen i spørgsmål om bivirkninger og andre risici ved lægemidler. Rådets opgave er bl.a. at komme med anbefalinger til Lægemiddelstyrelsen om tilrettelæggelse af arbejdet med at indsamle bivirkningsindberetninger og anvendelse af tilgængelig viden om bivirkninger.

- Lægemiddelstyrelsens Kvalitetsforum, der bl.a. skal medvirke til at øge kvaliteten af danske bivirkningsindberetninger og levere input til Lægemiddelstyrelsens bivirkningsarbejde
  - Sundhedsdatastyrelsen, Styrelsen for Patientsikkerhed og forskningsmiljøer om data og metodeudvikling
  - Styrelsen for Patientsikkerhed om utilsigtede hændelser, herunder medicineringsfejl, med lægemidler
  - Pharmadanmark om brug af kliniske farmaceuter i overvågningen, bl.a. som bivirkningsmanagere
  - Apoteker og sygehusapoteker om hjælp til medicinbrugerne til bivirkningsindberetninger og medicinsamtaler
  - Universiteter og uddannelsesinstitutioner om øget forskning inden for bivirkningsområdet
  - Andre aktører, herunder Giftlinjen, om sikkerhed, misbrug og forkert brug af lægemidler.
- **LMST arbejder for at styrke en målrettet og relevant kommunikationen med alle aktører herunder formidle ny viden om lægemiddelsikkerhed:**
    - LMST udbygger sin informationsvirksomhed om lægemiddelsikkerhed med formidling via flere platforme og medier
    - LMST formidler løbende ny viden om lægemiddelsikkerhed på sin hjemmeside og ved direkte kommunikation til relevante aktører
    - LMST formidler et fælles kommunikationsgrundlag med ensrettede budskaber mellem myndigheder og lægemiddelvirksomheder
    - LMST afholder efter behov dialogmøder om aktuelle temaer med relevante aktører
- **LMST arbejder for at styrke sin indsats i EU-samarbejdet om lægemiddelovervågning:**
    - LMST arbejder aktivt i det europæiske samarbejde om lægemiddelovervågning, herunder med signalovervågning, rapportørskaber i regi af den europæiske bivirkningskomité (PRAC) og udvikling af fælles IT-løsninger. LMST arbejder for større videndeling med lægemiddelmyndigheder inden for EU og globalt.

## **Indsatsområde 2. Øget kvalitet i indberetning af data om lægemiddelbivirkninger**

### **Indsats**

**LMST arbejder for at kvaliteten af indberetninger om formodede bivirkninger forbedres.**

### **Aktiviteter**

- **LMST arbejder for bedst mulig udnyttelse af bivirkningsdata gennem løbende kvalitetssikring og kodning af de danske bivirkningsindberetninger:**
  - LMST udarbejder kort information om indberetningssystemet, bl.a. med oplysning om god kvalitet i bivirkningsindberetninger, til sygehusledelser og praksissektor
  - LMST øger sin fokus på nye løsninger og strukturerede værktøjer til bivirkningsindsamlingen, herunder på mulighederne for at forbedre kvaliteten af medicinbrugernes indberetninger

Apotekerne arbejder for en mere aktiv medvirken i lægemiddelovervågningen ved indberetning af bivirkninger og en styrket information og rådgivning til medicinbrugerne om lægemiddelsikkerhed
  - LMST evaluerer sin follow-up-procedure for bivirkningsindberetninger, herunder spørgsmålet om tilbagemelding og indhentelse af yderligere information fra indberetteren
  - Regionerne arbejder for at fremme regionale handlingsplaner for bivirkningsindberetninger, der både øger antallet af indberetninger og deres kvalitet
  - Regionerne arbejder for at fremme oprettelse af en bivirkningsmanagerfunktion, eller lignende rådgivningsfunktion, i alle regioner.  
*(I dialog med regionerne drøftes rådgivningsfunktionens opgaver, herunder spørgsmålet om at udvide funktionen til primærsektoren, og de nødvendige uddannelseskompetencer, herunder brug af farmaceuter)*
  - Lægemiddelvirksomhedernes bivirkningsafdelinger arbejder for bedst mulig kodning af bivirkninger, god kvalitet i bivirkningsindberetninger og i videreformidling af information om sikkerheden ved deres produkter
- **LMST arbejder for udbygning af IT-understøttelsen i overvågningen med henblik på lettest mulig bivirkningsindberetning via de daglige IT-systemer, herunder det Fælles Medicinkort (FMK):**
  - LMST gennemfører en informationsindsats, der er rettet mod praktiserende læger, om ibrugtagning af webservicen til bivirkningsindberetning i lægepraksissystemer. Informationsindsatsen handler om webservicen, krav til indholdet af en bivirkningsindberetning, og hvordan kvaliteten af bivirkningsindberetninger kan forbedres med anvendelse af webservicen.

- LMST udvikler en IT-specifikation til referenceintegration til brug for implementering af webservice til bivirkningsindberetning på hospitalerne. For at understøtte udrulning af webservice til hospitalerne vil LMST udvikle en IT-specifikation for en såkaldt referencespecifikation, der beskriver, hvordan regionerne kan integrere webservicen i hospitalernes egne IT-systemer. LMST stiller også webservicen til rådighed for regionerne/hospitalerne med henblik på at få udrullet webservicen til hospitalerne.
- Regionerne arbejder tilsvarende på at fremme elektroniske løsninger i lægemiddelovervågningen samt på at sikre den nødvendige ledelsesforankring for at fremme og understøtte klinikernes arbejde med at indberette bivirkninger.
- LMST undersøger behov og muligheder for at indberette bivirkninger via integrerede IT-løsninger, herunder via en App.  
*(Dialog med Lif, Danske Regioner, Lægeforeningen og danske patient- og forbrugerorganisationer)*
- LMST foranlediger, at lægemidler med skærpet indberetningspligt markeres direkte i FMK senest med udgangen af 2020.
- LMST undersøger mulighederne for at etablere en løsning med indberetning af bivirkninger via FMK

### **Indsatsområde 3. Øget kvalitet i vurdering, analyse og opfølgning på signaler fra lægemiddelovervågningen**

#### **Indsats**

**LMST arbejder for en øget kvalitet i risikobaseret udvælgelse og vurdering af signaler og for en hurtig og effektiv reaktion på mulige sikkerhedsrisici i signaler.**

#### **Aktiviteter:**

- **LMST sikrer løbende:**
  - **Analyse af signaler fra LMSTs bivirkningsdatabase og signaler fra de lægemidler, som styrelsen er ansvarlig for at overvåge i den europæiske bivirkningsdatabase**
  - **Opfølgning på interne audits og uoverensstemmelser i LMST's kvalitetsstyringssystem for lægemiddelovervågning og**
  - **Kontrol af lægemiddelvirksomheders forpligtelser i lægemiddelovervågningen**
- LMST udvikler metoder til overvågning af resultater af risikominimeringsforanstaltninger (tiltag til minimering af lægemidlers risici) og opfølgning på resultaterne.
- LMST har øget fokus på at formidle aktuel viden om sikkerhed ved samtidig brug af flere lægemidler, der kan indebære en sikkerhedsrisiko for medicinbrugerne (interaktioner). Formidlingen til sundhedspersoner og medicinbrugere sker via let tilgængelige kanaler, herunder ved brug af styrelsens Interaktionsdatabase, app-løsninger og lignende.
- LMST arbejder for at udbygge samarbejdet med universiteter og uddannelsesinstitutioner om analyse af bivirkningssignaler og klinisk relevante problemstillinger.

- Lægemiddelvirksomheder har øget fokus på deres produkters sikkerhed og formidler information om sikkerheden.
- LMST og DLI samarbejder om at formidle information om lægemidlers sikkerhed.

## Bilag om lægemiddelovervågning

LMST varetager overvågningen af lægemidlers sikkerhed, mens de er på markedet i Danmark. LMST har også opgaver med at vurdere sikkerheden ved en række lægemiddelstoffer på EU-plan.

Vigtig viden og relevante data om mulige bivirkninger og sikkerhedsproblemstillinger ved lægemidler findes hos medicinbrugere, sundhedspersoner, industrien, forskere og i sundhedsregistre. Danske og internationale data indgår i overvågningen af lægemidlers sikkerhed. Der kan fortsat udvikles nye samarbejder og metoder til at få et større datagrundlag og mere viden om lægemidlers sikkerhed.

Indberetninger om formodede bivirkninger er vigtige i forhold til at få flere oplysninger om lægemidlers bivirkningsprofil, navnlig i forhold til at identificere signaler om nye eller ændrede risici ved lægemidlerne, der skal undersøges nærmere.

LMST anvender et lægemiddelovervågningssystem til overvågning af lægemidlers sikkerhed og fører et register over indberettede formodede bivirkninger. Antallet af bivirkningsindberetninger er steget siden den første danske handlingsplan om lægemiddelovervågning fra 2009.

I 2009 modtog LMST ca. 3000 indberetninger om formodede bivirkninger, og i 2017 modtog LMST 6992 indberetninger. Hovedparten af indberetningerne i 2017 kom fra læger (44%), patienter/pårørende (38%) og andet sundhedspersonale (18%). LMST modtog dog kun 1413 indberetninger fra hospitalerne, og det er et fald på 2,8% i forhold til 2016. De fleste bivirkningsindberetninger fra hospitalerne kom fra Region Hovedstaden, der har indsendt over halvdelen af alle indberetninger fra regionerne. Dette kan bl.a. tilskrives bivirkningsmanagerfunktionen i regionen. Bivirkningsmanagere, som hjælper læger på hospitalerne med at indberette formodede bivirkninger, har fungeret siden 2013 i Region Hovedstaden og siden 2014 i Region Sjælland. I 2018 har Region Nordjylland også fået en bivirkningsmanager-funktion.

Antallet af bivirkningsindberetninger fra sundhedsvæsenet er fortsat lavt. Det er blandt andet et problem i forhold til overvågningen af sikkerheden ved nye lægemidler, herunder biologiske lægemidler. Det er vigtigt, at få kendskab til bivirkninger hurtigst muligt efter medicinen er markedsført. Der er en skærpet indberetningspligt for alle nye lægemidler i de første to år fra markedsføring af lægemidlerne i Danmark. Det indebærer, at læger, tandlæger og jordemødre i de første 2 år skal indberette alle formodede bivirkninger (bortset fra bivirkninger som følge af medicineringsfejl) til LMST. De lægemidler, der er omfattet af skærpet indberetningspligt, fremgår af en liste på LMSTs hjemmeside, og der er link til listen på [pro.medicin.dk](http://pro.medicin.dk). På nuværende tidspunkt er ca. 200 lægemidler omfattet af skærpet indberetningspligt.

Kvaliteten af bivirkningsindberetninger kan generelt blive bedre, og der er ofte behov for at indsamle supplerende oplysninger til brug for den videre behandling af indberetningerne.

Rådet for Lægemiddelovervågning og Kvalitetsforum er vigtige aktører i forhold til at få forbedret kvaliteten af bivirkningsindberetninger. Rådets opgave er bl.a. at komme med anbefalinger til LMST om tilrettelæggelse af arbejdet med at indsamle bivirkningsindberetninger og anvendelse af tilgængelig viden om bivirkninger. Kvalitetsforum, som LMST etablerede i 2014, har fokus på at øge kvaliteten af danske bivirkningsindberetninger ved gennem samarbejde at skabe et bedre grundlag for dataanalyse og identifikation af bivirkningsproblemstillinger og ved at bidrage til et hensigtsmæssigt brug af ressourcer i bivirkningsarbejdet hos læger, industrien og LMST. Kvalitetsforum består af repræsentanter for Lægeforeningen, lægemiddelindustrien, Danske Regioner, bivirkningsmanagere og LMST. Det er vigtigt at fortsætte og udbygge disse samarbejder til gavn for patientsikkerheden.



I 2014 stillede LMST en webservice, der gør det nemmere for læger at indberette formodede bivirkninger til LMST, til rådighed for læger og regioner. Webservicen giver mulighed for, at læger kan indberette direkte fra deres fagsystemer, fx den elektroniske patientjournal på hospitalet eller i en lægepraksis. Det indebærer, at læger ikke skal indtaste en række obligatoriske basisoplysninger om sig selv, patienten og den medicin, som patienten har fået. Integration af webservicen i fagsystemerne kan således spare tid for lægen og samtidig sikre højere kvalitet i indberetningen. Høj kvalitet i bivirkningsindberetningerne vil reducere behovet for at kontakte indberetter for yderligere information. Aktuelt har leverandører af 3 ud af 8 lægepraksissystemer stillet webservicen til rådighed de læger, der benytter deres system. Webservicen bliver ikke benyttet på landets hospitaler. LMST arbejder på at fremme brugen af webservicen, der vil være en fordel for alle aktørerne.

Indberettede bivirkninger skal ved modtagelsen kvalitetssikres og kodes i et internationalt medicinsk sprog, så indberetningerne kan bruges af alle landes overvågning. Kodede indberetninger i Danmark registreres i LMST's bivirkningsdatabase og sendes til den fælles europæiske bivirkningsdatabase, EudraVigilance-databasen. Indehavere af en markedsføringstilladelse til et lægemiddel, Det Europæiske Lægemiddelagentur, lægemiddelmyndighederne i EU/EØS-landene og Europa-Kommissionen har adgang til EudraVigilance-databasen, jf. artikel 24, stk. 2, i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) 726/2004, som ændret ved Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 1235/2010. LMST og virksomhederne kan efter behov bede om supplerende oplysninger fra indberetter af bivirkningerne - såkaldt follow-up.

LMST har fokus på at inddrage alle tilgængelige data i lægemiddelovervågningen og på at udvikle nye metoder til at få øget indsigt i signaler om bivirkninger. I dette arbejde vil LMST bl.a. optimere brugen af registerbaserede data og udarbejde en strategi for anvendelse af "*big data*" for lægemiddelovervågning. Det kommende Sygehusmedicinregister er et eksempel på et nyt dansk register, der vil kunne benyttes, når det er nødvendigt til brug for overvågningen af lægemidlers sikkerhed.

LMST indgår i et tæt og formaliseret EU-myndighedssamarbejde om lægemiddelovervågning.

LMST er ansvarlig for overvågning og analyse af signaler i den danske bivirkningsdatabase og i den europæiske bivirkningsdatabase EudraVigilance. På EU's vegne har LMST et særskilt ansvar for at overvåge omkring 100 aktive indholdsstoffer med et stort antal årlige signaler.

Som led i strategien for LMST's virksomhed 2017-2021 arbejder styrelsen på at opnå en vigtig position inden for signaldetektion og signalanalyse. LMST arbejder også på at styrke indflydelsen i EU gennem varetagelse af rapportørskaber i regi af den europæiske bivirkningskomité (PRAC) ved vurderinger af lægemidlers sikkerhed.