

JANUAR 2015

OVERVÅGNING AF SIKKERHEDEN VED OFF LABEL- BRUG AF MEDICIN I DANMARK



OVERVÅGNING AF SIKKERHEDEN VED OFF LABEL-BRUG AF MEDICIN I DANMARK

© Sundhedsstyrelsen, 2015

Du kan frit referere teksten i publikationen, hvis du tydeligt gør opmærksom på, at teksten kommer fra Sundhedsstyrelsen.

Det er ikke tilladt at genbruge billeder fra publikationen.

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
sundhedsstyrelsen.dk

Emneord

Off label, medicin, overvågning

Sprog

Dansk

Version

1.0

Versionsdato

Januar 2015

Udgivet af

Sundhedsstyrelsen 06.01.2015

ISBN Elektronisk

978-87-7104-085-2

INDHOLDSFORTEGNELSE

1	Indledning	3
2	Resume	4
3	Definition af off label-brug af medicin	5
	3.1 Off label-brug af medicin som bedste behandlingsmulighed	6
	3.2 Overvågning af off label-brug af medicin forbedret med ny lægemiddelovgivning	6
4	Overvågning af sikkerheden ved off label-brug	8
	4.1 Mere målrettet overvågning af off label-behandlinger	8
	4.2 Kilder til viden om problemer i forbindelse med off label-brug af medicin	9
	4.2.1 IT-system som kilde til viden om mulige off label-problemstillinger	9
	4.2.2 Forbrugsstatistik som kilde til at afsløre uhensigtsmæssigheder i forbindelse med off label-brug	10
	4.2.3 Medierne som kilde til off label-problematikker	11
5	Skærpet opmærksomhed på off label-brug i behandlingen af børn og gravide	12
	5.1 Pædiatrisk forordning skal sikre sundhed og høj kvalitet i den medicinske behandling af børn	13
	5.2 Pædiatriske undersøgelsesplaner	13
	5.3 Forbedring af overvågning af sikkerheden ved off label-brug af medicin til børn	14
	5.4 Off label-brug af medicin til gravide	14
6	Perspektiver i overvågningen af sikkerhedsproblemer i forbindelse med off label brug	15
	6.1 Indberetning af bivirkninger vigtigt for at opdage sikkerhedsproblemer i forbindelse med off label-behandlinger	15
	6.2 Erfaringsopsamling skal systematiseres	16
	6.3 Indsamling og spredning af viden	16
7	Referenceliste	17

INDLEDNING

De seneste år har der været tiltagende fokus på overvågning af sikkerheden ved off label-brug af medicin. Både i Sundhedsstyrelsen og i resten af EU er der øget opmærksomhed på anvendelse af medicin til behandlinger, der ikke er omfattet af medicinens godkendte produktresumé, og på behovet for udvikling af bedre overvågning af sikkerheden i forbindelse med off label-brug af medicin.

Når medicin bliver brugt off label, kan der mangle dokumenteret viden om medicinens virkning og bivirkninger. Off label-brug kan også vanskeliggøre myndighedernes lægemiddelovervågning og opfølgning, blandt andet fordi der i nogle tilfælde er begrænset viden om sikkerheden, når medicinen bruges off label.

Det er derfor væsentligt at kigge nærmere på, hvordan vi overvåger sikkerheden ved medicin, der bliver brugt off label. Dette er formålet med denne rapport.

Flere årsager til at medicin bliver brugt off label

Både i Danmark og i resten af verden er off label-behandling med medicin udbredt. En amerikansk undersøgelse fra 2001 viste, at off label-ordinationer udgjorde 21 % af alle ordinationer blandt 160 almindelig brugte lægemidler, og at 73 % af off label-ordinationerne havde ringe eller ingen videnskabelig dokumentation¹.

At medicin bliver brugt off label har flere årsager. I nogle tilfælde er det den eneste mulighed for behandling, i andre tilfælde fravælges de godkendte behandlinger til fordel for medicin, der ikke er godkendt til formålet, fordi det i den enkelte situation er til større gavn for patienten. Økonomiske hensyn er også set som begrundelse for anvendelse af et lægemiddel off label.

¹ Randall 2008, Radley 2006

Viden om brug og sikkerhed

Vores viden om off label-brug af medicin er begrænset. Der findes ingen opgørelser over, hvor udbredt off label-brug af medicin er i Danmark, eller hvilken medicin der (typisk) bliver brugt off label. Overvågningen af sikkerheden i forbindelse med off label-brug hviler på viden fra flere forskellige kilder, som vi vil beskrive i rapporten.

Denne rapport vil sætte fokus på overvågningen af sikkerheden ved off label-brug af medicin ved at beskrive de forskellige kilder til viden, som overvågningen er afhængig af, og de tiltag, der bliver gjort både i Danmark og i resten af EU dels for at styrke overvågningen, og dels for at skabe større evidens for off label-brug, hvor det er nødvendigt.

2

RESUME

Overvågningen af sikkerheden ved off label-brug af medicin indgår i den generelle lægemiddelovervågning i Sundhedsstyrelsen og de andre europæiske lægemiddelfmyndigheder.

Der er med den nye lovgivning om lægemiddelovervågning iværksat en række tiltag for at sikre en bedre overvågning af sikkerheden ved off label-brug af medicin.

Sundhedsstyrelsen har i det daglige arbejde fokus på sikkerhedsproblemer som følge af off-label brug, herunder at der er særlige patientgrupper, fx børn og gravide, hvor der er behov for særlig opmærksomhed i forbindelse med overvågningen.

Sundhedsstyrelsen arbejder løbende på at indsamle mere viden fra tilgængelige kilder om sikkerhedsproblemer i forbindelse med off label-brug. Ny viden bliver kommunikeret til sundhedspersoner, så den kan indgå i den kliniske praksis og medvirke til at forbedre patientsikkerheden. Sundhedsstyrelsen vil fremadrettet fortsat have fokus på samarbejde med alle relevante aktører med henblik på at få mere viden om off-label brug af medicin og sikkerhedsproblemer i forbindelse med off-label brug.

DEFINITION AF OFF LABEL-BRUG AF MEDICIN

Ny medicin kan godkendes ved en markedsføringstilladelse, hvis der foreligger dokumentation for, at forholdet mellem fordele og risici ved medicinen er gunstigt, når det bruges inden for det terapeutiske indikationsområde, den dosering mv., der er beskrevet i ansøgningen. På baggrund af den indsendte dokumentation bliver der godkendt et produktresumé ("medicinens label"), der beskriver, hvad medicinen er godkendt til. Produktresumeeet beskriver således indikation, dosering, kontraindikationer, advarsler, særlige forsigtighedsregler og anbefalinger samt kendte bivirkninger på baggrund den kendte sikkerheds-profil ved medicinen. Produktresumeeet opdateres løbende efter markedsføringen, efterhånden som myndighederne og indehaveren af markedsføringstilladelsen (et lægemiddelfirma) får ny viden om medicinen inden for den godkendte indikation.

Lægemidlers produktresumé er en del af den godkendelse, som ligger forud for markedsføring. Produktresumeeet er rettet mod sundhedspersoner og tjener til deres information. Indholdet i produktresumeeet er en afspejling af de vilkår, som medicinen er godkendt på, og indeholder de forbehold og advarsler, som myndighederne har taget stilling til, og som danner grundlag for godkendelsen.

En afvejning af informationen i produktresumeerne, de gældende behandlingsvejledninger og kliniske retningslinjer samt forholdene vedrørende en specifik patient, kan føre til, at lægen fraviger produktresumeeet. Ved fravigelse fra produktresumeeet skal lægen overveje indikation, dosering og eventuelle kontraindikationer, ligesom lægen skal indhente et informeret samtykke fra patienten.

Off label brug af medicin er ikke et klart defineret begreb. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har udarbejdet guidelines for "god lægemiddel-overvågningspraksis"², som henvender sig til såvel lægemiddelfmyndigheder som til indehavere af markedsføringstilladelser. I disse guidelines er indsat følgende definition af off label brug:

"This relates to situations where the medicinal product is intentionally used for a medical purpose not in accordance with the authorised product information."

Vi har i arbejdet med overvågning af medicin fokus på bivirkninger, som er opstået som følge af denne form for off label-brug, men også på bivirkninger som følge af anden off

² Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medical products. Se EMAs hjemmeside www.ema.europa.eu.

label-brug af medicin, fx hvis medicinen bliver anvendt til et godkendt medicinsk formål, men i en anden dosering end den, der fremgår af produktresuméet.

I litteraturen dækker betegnelsen "off label" ligeledes tilfælde, hvor medicinens produktresumé fraviges. Betegnelsen bliver dog ikke brugt entydigt³. I nogle sammenhænge bliver off label defineret som de situationer, hvor medicin bliver brugt uden for de godkendte specifikationer, som fx indikation, alder og dosering. I visse artikler sondres mellem off label-brug og off license-brug, hvor off license fx anvendes i de tilfælde, hvor godkendt medicin i tabletform omformuleres til en opløsning ved magistrel fremstilling.

3.1 OFF LABEL-BRUG AF MEDICIN SOM BEDSTE BEHANDLINGSMULIGHED

Læger har fri ordinationsret i Danmark. Det betyder, at læger har ret til at ordinere medicin på andre indikationer m.v., end medicinen er godkendt til. Læger er dog, også i den henseende, ifølge autorisationslovens § 17, forpligtede til at udvise omhu og samvittighedsfuldhed.

En af grundstenene ved den lovbestemte frie ordinationsret er, at den giver mulighed for at behandle patienter, hvor der ikke findes bedre egnede, godkendte medicinske behandlinger.

Bestemmelsen om lægers fri ordinationsret har karakter af en retlig standard, og den konkrete vurdering af, om en læge har udvist den nødvendige omhu og samvittighedsfuldhed vil ændres med tiden. Standarden kan blandt andet udledes af Sundhedsstyrelsens vejledninger og den praksis, der har udmøntet sig i det tidligere Patientklagenævns afgørelser og nu i Patientombuddets - herunder Sundhedsvæsenets Disciplinærnævns, afgørelser⁴.

Det er lægen, der med sin faglige baggrund sammen med patienten vurderer, hvad der er den bedste behandling for patienten i det konkrete tilfælde. Off label brug af medicin kræver således ikke godkendelse hos myndighederne. Det er lægen, som har ansvaret for den ordinerede behandling. Indehavere af markedsføringstilladelser er ikke ansvarlige for behandlingen, men de er ifølge lovgivningen om lægemiddelovervågning forpligtede til at overvåge bivirkninger som følge af off label-brug, i det omfang de får kendskab til dette.

3.2 OVERVÅGNING AF OFF LABEL-BRUG AF MEDICIN FORBEDRET MED NY LÆGEMIDDELLOVGIVNING

Overvågning af off label -brug af medicin er en kompleks opgave, som indgår i den almindelige overvågning af medicin.

Der er med den nye lovgivning om lægemiddelovervågning taget en række skridt for at sikre en bedre overvågning af off label-brug af medicin.

³ Se bl.a. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries, Sharon Conroy et al., BMJ 2000;320:79-82, Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study, Sean Turner et al., BMJ 1998;316:343-5.

⁴ Autorisationsloven med kommentarer af Anna Murphy og Anne Mette Dons, Jurist og Økonomiforbundets Forlag, 1. Udgave, 2011, side 90

Den nye lægemiddellovgivning, der trådte i kraft i august 2012, har med den nye bivirkningsdefinition skabt stærkere grundlag for indberetning af bivirkninger i forbindelse med off label-brug. Bivirkningsdefinitionen blev udvidet til at omfatte alle skadelige og utilsigtede reaktioner ved brug af medicin, dvs. både ved brug i overensstemmelse med det godkendte produktresumé og som følge af medicineringsfejl, forkert brug, misbrug og off label-brug af medicin.

Definitionen var tidligere begrænset til "en skadelig og utilsigtet reaktion fremkaldt af et lægemiddel, som indtræder ved sådanne doser, der normalt anvendes til mennesker med henblik på at forebygge, diagnosticere eller behandle sygdom eller ændre, genopbygge, korrigere eller påvirke en fysiologisk funktion".

Den ny bivirkningsdefinition gælder i hele EU/EØS, da den er indarbejdet i lægemiddeldirektivet⁵.

Sundhedsstyrelsen har også tidligere registreret formodede bivirkninger, der blev indberettet i forbindelse med off label brug, men der er nu en pligt til at indberette formodede bivirkninger som følge af off label-brug.

Den nye lovgivning om lægemiddelovervågning indeholder også skærpede krav til lægemiddelfirmaerne. Indehavere af en markedsføringstilladelse er forpligtede til at sende dokumentation omkring skadelige og utilsigtede reaktioner ved medicin, der er brugt off label, til Sundhedsstyrelsen. Hvis indehaveren af en markedsføringstilladelse fx ser tegn på systematisk off label-brug, skal dette beskrives i den periodiske sikkerhedsopdatering af medicinen (PSUR'en), som firmaerne indsender til myndighederne med regelmæssige mellemrum. I Sundhedsstyrelsen gennemgår vi PSUR'er indsendt af firmaerne, og der iværksættes sikkerhedstiltag, hvis vi vurderer, at det er relevant.

Der er med den nye lovgivning og den ændrede bivirkningsdefinition således kommet større fokus på off label-brugen af medicin, sikkerheden og ikke mindst overvågningen af den.

⁵ Direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler som ændret ved direktiv 2010/84/EU af 15. december 2010.

OVERVÅGNING AF SIKKERHEDEN VED OFF LABEL-BRUG

4.1 MERE MÅLRETTET OVERVÅGNING AF OFF LABEL-BEHANDLINGER

Overvågningen af sikkerheden ved medicin har hverken i Danmark eller på europæisk plan tidligere været fuldstændig gearret til at tage højde for lægers frie ordinationsret og off label-brug af medicin på en systematisk måde.

Det første skridt til en bedre overvågning af medicin, som anvendes off label er taget med den nye bivirkningsdefinition fra 2012. Læger og jordemødre er blevet forpligtede til at indberette bivirkninger også ved off label-anvendelse. Lægemiddelfirmaerne og myndighederne skal efter den nye lovgivning analysere og forholde sig til de bivirkningsindberetninger, hvor medicinen bliver brugt off label. Og Sundhedsstyrelsen har i analysen af den enkelte bivirkningsindberetning fokus på, om anvendelsen er sket off label, herunder om der skal iværksættes særlige tiltag i den anledning. Det kunne fx være udsendelse af advarsler om bivirkninger som følge af off label-brug, nye behandlingsvejledninger og vejledning om god omhu og samvittighedsfuldhed. Det kunne også være en vurdering af, om der skal indsættes nye kontraindikationer eller advarsler i produktresumeeet.

På flere medicinske områder er der oprettet kliniske databaser over off label-behandling af forskellige patientgrupper – det sker på frivillig basis. I Sundhedsstyrelsen samarbejder vi med flere af disse kliniske databaser om at få sendt indberetninger om formodede bivirkninger direkte til vores bivirknings-database. Blandt andet er de kliniske databaser DANBIO, DCCD og Dermbio blevet etableret til dataindsamling og registrering af behandlinger med biologiske lægemidler for henholdsvis reumatoid arthrit, crohns sygdom og svær psoriasis. På den måde øger vi chancen for at få kendskab til bivirkninger fra disse behandlingsområder – herunder også eventuelt off label-brug.

Sundhedsstyrelsens arbejde med overvågning er i høj grad risikobaseret, og vi har derfor særligt fokus på medicin, der af forskellige årsager kræver skærpet opmærksomhed – herunder også, hvis vi bliver opmærksomme på sikkerhedsproblemer i forbindelse med off label-brug.

Overvågning af off label-brug af medicin er en kompleks størrelse, og kendskabet til sikkerhedsproblemer i forbindelse med off label-behandlinger er derfor afhængig af information og viden fra mange forskellige kilder.

4.2 KILDER TIL VIDEN OM PROBLEMER I FORBINDELSE MED OFF LABEL-BRUG AF MEDICIN

Opmærksomhed på et sikkerhedsproblem i forbindelse med off label-brug af medicin kan fx opstå på baggrund af et signal⁶ om et sikkerhedsproblem identificeret i vores egen bivirkningsdatabase. Vi gennemgår og vurderer dagligt alle nye indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger. I vurderingen ser vi blandt andet på, om medicinen er brugt off label. Ofte vil en enkelt indberetning om off label-brug være nok til at foretage en yderligere undersøgelse af den formodede bivirkning ved off label-brugen. Men vi kan også blive opmærksomme på bivirkninger ved en off label-brug ved gennemgang af en periodiske sikkerhedsopdatering, som indehaveren af en markedsføringstilladelse har indsendt til os til vurdering. Signaler fra andre lande eller fra nationale organisationer og institutioner, fx patientforeninger, læger og farmaceuter, er også væsentlige kilder til viden om bivirkninger ved off label-brug af medicin.

I det følgende har vi beskrevet forskellige kilder, som har givet os viden om off label-brug og forskellige sikkerhedsproblemer forbundet med den.

4.2.1 IT-system som kilde til viden om mulige off label-problemstillinger

Et af de seneste redskaber, vi har fået i Sundhedsstyrelsen, til at opdage nye mulige sikkerhedsproblemstillinger ved medicin, er et nyt IT-system, som vi implementerede i 2012 - et såkaldt signalgenereringsværktøj. Systemet genererer på ugentlig basis en liste over mulige nye sammenhænge (signaler) mellem en bestemt type medicin og en bestemt bivirkning. Vi gennemgår alle disse signaler og vurderer, om der er off label-problematikker, der bør undersøges nærmere.

I løbet af både 2012 og 2013 så vi flere signaler, der vedrørte off label-brug. I 2012 identificerede vi ved hjælp af vores signalgenereringsværktøj et signal om brug af antidepressiv medicin (MAO-hæmmere) og besvimelse. Ved gennemgang af signalet blev vi opmærksomme på, at flere patienter havde fået samtidig behandling med anden antidepressiv medicin, som er kontraindiceret ved behandling med MAO-hæmmere. Vi informerede derfor lægerne om, at anden antidepressiv behandling er kontraindiceret hos patienter i behandling med MAO-hæmmere, da der kan være alvorlige bivirkninger forbundet med denne kombination.

Læs Sundhedsstyrelsens nyhedsbrev [Nyt Om Bivirkninger oktober 2012](#).

Vi har også identificeret et signal fra vores bivirkningsdatabase om udvikling af lungefibrose i forbindelse med brug af et ældre stof til behandling af urinvejsinfektion, nitrofurantoin – i øvrigt en kendt bivirkning, som er beskrevet i medicinens produktinformation. Vi modtog flere indberetninger, end den bivirkningsfrekvens, der er beskrevet i medicinens produktresumé, umiddelbart kunne forklare. Den stigende frekvens viste sig efter nærmere undersøgelse at være relateret til en ny forebyggende off label-brug af medicinen. Der vil nu blive udarbejdet en artikel til Nyt om Bivirkninger om problemstillingen.

⁶ Et signal kan være en ny mulig årsagssammenhæng mellem et præparat og en bivirkning, ny viden til en allerede kendt sammenhæng mellem et præparat og en bivirkning, eller uhensigtsmæssig brug af et præparat i klinisk praksis.

I 2011 igangsatte vi i samarbejde med registerforskere og klinikere fra Region Nordjylland et større overvågningsprogram, som havde til formål at overvåge den nye blodfortyndende medicin dabigatran (Pradaxa®). Det skete efter flere indberetninger om dødsfald blandt ældre i behandling med dabigatran. Her blev vi blandt andet opmærksomme på flere bekymrende tendenser i ordinationen af medicinen, som ikke fulgte de anbefalinger, der var beskrevet i produktresuméet.

Blandt andet så vi, at der var 10 % af ældre patienter over 80 år, der fik ordineret for høje doser af medicinen, allerede efter medicinen havde været på markedet i fire måneder. Derudover så vi ved systematisk gennemgang af indberetningerne, at medicinen ofte blev ordineret til patienter med mekaniske hjerteklapper, som den er kontraindiceret til. Medicinen blev med andre ord brugt off label til en patientgruppe, som på grund af øget risiko for alvorlige bivirkninger – i nogle tilfælde med fatal udgang - ikke må behandles med denne type medicin.

Læs mere på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: [Nyt om Pradaxa® \(dabigatran etexilat\) og Xarelto® \(rivaroxaban\)](#)

Et samarbejde som dette med registerforskere og klinikere giver mulighed for at overvåge sikkerheden ved brug af medicin dels på baggrund af data fra vores egen bivirkningsdatabase, dels erfaringer fra klinikere og dels fra data fra nationale sundhedsregistre. Danmark er langt fremme, når det drejer sig om registerdata både i kvantitet og kvalitet, og det gælder også registerdata på sundhedsområdet. Det giver en helt unik mulighed for at overvåge forbruget og sikkerheden ved medicin ved at udnytte de data, der er til rådighed. En tilgang, vi derfor også fremover vil bruge i overvågningen af medicin.

Afsættet til grundigere overvågning og analyse af et muligt sikkerhedsproblem kan i høj grad tildeles signalgenereringsværktøjet, som har gjort det nemmere at opdage mulige problemstillinger i forbindelse med brug af medicin – herunder også medicin, der bliver brugt uhensigtsmæssigt og uden for de godkendte specifikationer.

4.2.2 Forbrugsstatistik som kilde til at afsløre uhensigtsmæssigheder i forbindelse med off label-brug

I 2010 satte vi fokus på methylphenidat til behandling af ADHD, fordi nye forbrugstal fra Statens Serum Institut⁷ viste en kraftig stigning i forbruget blandt børn og voksne med ADHD. Særligt det stigende forbrug af methylphenidat blandt gruppen af voksne med ADHD var iøjnefaldende, da methylphenidat på daværende tidspunkt ikke var godkendt til behandling af voksne og således blev brugt off label. I rapporten havde vi derfor fokus på, at risikoprofilen ved brug af medicin med methylphenidat kan være anderledes hos voksne med ADHD end hos børn med ADHD. Vi identificerede fire risikoområder for voksne, som vi vurderede var vigtige at have særligt fokus på.

Fokusområderne var risikoen for at udvikle hjerte-/karsygdomme, risikoen ved behandling i forbindelse med graviditet, risiko for misbrug af methylphenidat og alvorlige psykiske lidelser.

⁷ Lægemiddelstatistikken, som på daværende tidspunkt lå under den tidligere Lægemiddelstyrelsen.

Sundhedsstyrelsen har senere udarbejdet behandlingsvejledninger, der også vedrører voksne i behandling med methylphenidat. Methylphenidat er i dag både godkendt til behandling af voksne og børn med ADHD.

Analyse af forbrugsdata kan også være vigtig for at opdage mulige sikkerhedsproblemer i forbindelse med off label-brug af medicin.

Læs hele Sundhedsstyrelsens rapport: [Vurdering af sikkerheden ved brug af methylphenidat til behandling af ADHD](#).

4.2.3 Medierne som kilde til off label-problematikker

Efter en tv-udsendelse på DR om selvmordsrisikoen ved brug af SSRI-medicin (lykkepiller) i maj 2011, satte vi i Sundhedsstyrelsen fokus på problemstillingen og offentliggjorde en oversigt over, hvilken medicin inden for gruppen af SSRI'er, der var blevet udskrevet til børn i 2010. Opgørelsen viste et betydeligt off label-brug af SSRI-præparater, der ikke er godkendt til børn og unge.

Da der er god evidens for, at effekten af SSRI til børn og unge ikke altid er den samme som hos voksne – ligesom det var tilfældet med methylphenidat - og at antallet af alvorlige bivirkninger hos børn og unge, herunder en øget risiko for selvmordsrelateret adfærd, ofte er større hos denne patientgruppe, informerede vi efterfølgende de praktiserende læger om, at det er en specialist-opgave at behandle børn og unge med antidepressiv medicin, og at medicinsk behandling af depression hos børn skal igangsættes af en speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri.

Der var også en større medieomtale af mavesårsmedicinen Cytotec®, der blev brugt til magistrel fremstilling af misoprostol til igangsættelse af fødsler. I 2013 gav det anledning til at sætte fornyet fokus på off label-brug af Cytotec® og anvendelsen af magistrel fremstillet misoprostol til igangsættelse af fødsler. I den forbindelse gennemgik vi alle indberettede bivirkninger relateret til denne brug, og vi er nu ved at gennemgå alle fødestedernes procedurer i forbindelse med igangsættelse af fødsler med medicin.

Konklusion

Mere systematisk overvågning afhænger af bedre registrering af off label-behandlinger

Vores viden om potentielle sikkerhedsproblemer i forbindelse med off label-brug af medicin, henter vi fra flere forskellige kilder, som vi her har givet eksempler på. En mere systematisk og målrettet overvågning, end den vi har i dag, ville afhænge af en bedre registrering af off label-brug og indberetning af formodede bivirkninger som følge af off label-brug, så eventuelle uhensigtsmæssigheder kan opdages i tide og på den måde også skabe bedre grundlag for evidensbaserede behandlinger – især der, hvor der i dag er et stort og udækket behov, som blandt andet er tilfældet i behandlingen af børn og gravide.

De senere års skærpede opmærksomhed på off label-brug og ikke mindst overvågningen af den, har givet anledning til flere tiltag og internationale samarbejder for at styrke patientsikkerheden også på dette område.

Kommunikation i forbindelse med sikkerhedsproblemer

Vores muligheder for at påvirke behandlingspraksis og gøre opmærksom på uhensigtsmæssigheder i brugen af en bestemt type medicin sker blandt andet via vores hjemmeside, hvor vi offentliggør alle vores overvågningsrapporter. Er der behov for målrettede advarsler, udsender vi også, hvis muligt direkte til de relevante læger evt. via det pågældende videnskabelige selskab.

Ved at sætte fokus på særlige problemstillinger og ved at udarbejde anbefalinger til sundhedsprofessionelle søger vi at understøtte ordinationspraksis, så risikoen minimeres. Det gør vi løbende i vores elektroniske nyhedsbrev Nyt Om Bivirkninger, som er rettet mod læger. Desuden samarbejder vi med de andre europæiske lægemiddelagenturer. Det europæiske samarbejde går ud på, at de europæiske landes lægemiddelagenturer gensidigt informerer hinanden om nye mulige signaler om blandt andet off label-brug, og der er mulighed for at diskutere problemstillingerne på de månedlige møder i den europæiske bivirkningskomité PRAC, hvor vi deltager aktivt.

5

SKÆRPET OPMÆRKSOMHED PÅ OFF LABEL-BRUG I BEHANDLINGEN AF BØRN OG GRAVIDE

Off label brug af medicin er særligt udbredt i forbindelse med behandlinger af gravide og børn, fordi medicin blandt andet af etiske hensyn ikke bliver afprøvet på børn og gravide i samme omfang som medicin til andre patientgrupper. Off label-behandlinger af disse patientgrupper er derfor ofte uundgåelige.

Behandlingerne af børn og gravide er dog i mange tilfælde baseret på gode erfaringer fra behandlingspraksis og fra videnskabelige studier. Der bliver også gjort forskellige tiltag både nationalt og i EU-regi for at styrke sikkerheden ved off label-brugen af medicin til både børn og gravide.

Blandt andet indgik vi i efteråret 2013 et samarbejde med Klinisk Farmakologisk Afdeling på Aarhus Universitetshospital om et studie omkring brugen af psykofarmaka til børn, som denne type medicin typisk ikke er indiceret til. Resultaterne fra dette studie forventes at ligge klar omkring årsskiftet 2014/15.

Udbredt off label-behandling af børn er uundgåeligt, så længe mindst 50 % af den medicin, der anvendes til børn, ikke er undersøgt og vurderet for børn og unge under 18 år⁸.

⁸ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/09/WC500003693.pdf

Conroy S et al. Br Med J. 2000;320:79-82 og Chalumeau M et al., Arch. Dis. Child. 2000;83: 502-5., Kimland E et al. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals – a nationwide study.

5.1 PÆDIATRISK FORORDNING SKAL SIKRE SUNDHED OG HØJ KVALITET I DEN MEDICINSKE BEHANDLING AF BØRN

Undersøgelse og vurdering af medicin til børn er yderst ressourcekrævende og besværliggøres i mange tilfælde af små populationsgrupper, der gør det vanskeligt at finde tilstrækkeligt mange forsøgsdeltagere. På den baggrund blev der i 2006 vedtaget en pædiatrisk forordning i EU med det formål at forbedre sundheden for børn i Europa via tilskyndelse til udvikling og tilgængelighed af godkendt medicin til patienter under 18 år samt at sikre, at medicin, der anvendes til børn har en høj kvalitet og er undersøgt på en etisk forsvarlig måde.

Forordningen har desuden til formål at forbedre adgangen til information om brug af medicin til børn⁹. Forordningen danner rammen om det arbejde, der foregår i den samlede europæiske lægemiddeldmyndigheds pædiatriske komité (PDCO).

Der er generelt et stort udækket behov for godkendt medicin til børn, men for nogle terapiområder er behovet ekstra stort. PDCO har derfor udarbejdet en specifik liste med opgørelse over behovene for medicin til børn og ajourfører den regelmæssigt¹⁰. Denne liste er i fokus, når der udarbejdes pædiatriske undersøgelsesplaner (PIP'er).

5.2 PÆDIATRISKE UNDERSØGELSESPLEANER

En PIP består af en gennemgang af den sygdom, medicinen er rettet mod, herunder epidemiologi, behandling og forebyggelse. Dernæst redegøres for den pågældende medicins virkningsmekanisme, kvalitet og formulering(-er), allerede gennemførte prækliniske og kliniske studier gennemgås, og protokoller for planlagte pædiatriske studier beskrives. PIP'en skal indeholde en plan for overvågning af medicinens sikkerhed på længere sigt. Endelig er der en tidsplan for gennemførelsen af de enkelte elementer i PIP'en.

De PIP'er, der er godkendt i perioden 2007- 2011, vedrører medicin til en lang række pædiatriske terapiområder. Der er sammenlagt godkendt 600 PIP'er for forskellig medicin, og antallet af kliniske forsøg med børn er øget, så der nu årligt foretages omkring 350- 400 kliniske forsøg på 0-18 årige. Udviklingen af medicin til nyfødte børn halter bagefter, og på PDCO's foranledning er ny-fødte- og spædbørnsinddragelse i udviklingsforsøgene øget med 26 % de senere år¹¹.

De data, der genereres i pædiatriske studier, søges udnyttet maksimalt, så unødvendige studier med børn undgås. Det samlede antal kliniske studier er da heller ikke steget siden

Acta Pædiatrica 2012: 1-7, Kimland E et. Odnv V. off label Drug Use in Pediatric Pa-tients. Nature 2012: 796-80.

⁹ Europa-Parlamentets Og Rådets Forordning (Ef) Nr. 1901/2006 af 12. december 2006 og ændringer i (EF) Nr. 1902/2006 om lægemidler til pædiatrisk brug og om ændring af forordning (EØF) nr. 1768/92, direktiv 2001/20/EF, direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004.

¹⁰ 5-year Report to the European Commission. General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatic_report-annex1-2_en.pdf

¹¹ Successes of the Paediatric Regulation after 5 years August 2007-December 2012.

2007, men en større andel bliver udført som led i en PIP og indgår dermed i det koordinerede arbejde med at skaffe godkendt medicin til børn. Derudover udvikles metoder til ekstrapolation af data fra voksne, hvor dette er fagligt forsvarligt samt modellering og simulering af medicins virkning i børns organismer.

Se mere på EMA's hjemmeside: [Paediatric investigation plans, waivers and modifications](#)

5.3 FORBEDRING AF OVERVÅGNING AF SIKKERHEDEN VED OFF LABEL-BRUG AF MEDICIN TIL BØRN

På trods af de europæiske initiativer for at skaffe godkendt medicin til behandling af børn, er behovet langt fra dækket endnu. I et studie foretaget på Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital¹², indsamlede man i 2013 forbrugsdata fra samtlige børneafdelinger i Danmark. Studiet viste, at 13 af de 100 mest anvendte lægemidler blev brugt off label. Kun fem af de 13 lægemidler havde en PIP.

I artiklen, som refererer studiets resultater, nævnes eksempler på medicin, der bliver brugt off label til børn, men alligevel indtil videre er fritaget for at udføre en PIP – det drejer sig fx om testosteron, da man ikke har fundet det relevant at undersøge behandling af børn med testosteron, som hos voksne har indikationer på manglende mandlige hormoner og seksuel dysfunktion. Ikke desto mindre er testosteron blandt de 100 mest anvendte lægemidler på danske børneafdelinger, viser undersøgelsen.

Eksemplet viser, at arbejdet inden for den europæiske pædiatriske forordning er nødvendigt og trækker i den rigtige retning men at off-label stadig er nødvendigt at anvende i behandling til børn. En af pointerne i studiet er også, at der er behov for en bedre og mere systematisk formidling og kommunikation af resultaterne af PIP'erne til de relevante kliniske miljøer.

5.4 OFF LABEL-BRUG AF MEDICIN TIL GRAVIDE

Ligesom off label-brug af medicin er udbredt til behandling af børn, foregår behandling af gravide typisk også uden for de godkendte specifikationer. Flere epidemiologiske forskergrupper i Danmark har skærpet fokus på brugen af medicin under graviditet og mulige bivirkninger, blandt andet Klinisk Farmakologisk Afdeling på Bispebjerg, Institut for Klinisk Medicin – Klinisk Epidemiologi i Århus og Afdeling for Epidemiologisk Forskning på Statens Serum Institut. I 2013 indgik vi et samarbejde med Farmakologisk Afdeling på Bispebjerg Hospital, hvor vi fik foretaget to deskriptive analyser af forbruget af medicin under svangerskab.

1. En analyse af de hyppigst anvendte lægemiddelgrupper under henholdsvis 1., 2., og 3. trimester af svangerskabet samt i de 12 uger inden svangerskabets start og i perioden 12 uger efter fødslen.

¹² Helle Holst: Imødegår den europæiske børneforordning det terapeutiske behov i praksis?

2. En analyse af forbruget af specifikt medicin med kendt skadelig effekt på fosterudviklingen. Listen over denne medicin er fra lærebogen Michael Levine et al, *Obstetric Toxicology: teratogens*, 2012).

Farmakologisk Afdeling på Bispebjerg Hospital er efterfølgende blandt andet gået i gang med at udarbejde en videnskabelig artikel på baggrund af resultaterne.

I Sundhedsstyrelsen har vi fortsat skærpet fokus på brugen af medicin til børn og under graviditet som led i den daglige overvågning.

6

PERSPEKTIVER I OVERVÅGNINGEN AF SIKKERHEDSPROBLEMER I FORBINDELSE MED OFF LABEL BRUG

Omfanget af off label-brug af medicin varierer uden tvivl inden for EU på grund af forskelle i fx klinisk praksis, kultur, økonomi og lovgivning. Et fuldstændigt og samlet overblik over off label-brug af medicin i Danmark eller EU findes i sagens natur ikke.

Flere kliniske databaser er oprettet til registrering af behandlingen for forskellige patientgrupper, og her foretages også registrering af off label-brug. Forskellige forskergrupper rundt omkring i Danmark arbejder på forskellige studier, der også kan være med til at skabe evidens på nogle af de områder, som ikke kan undersøges gennem kontrollerede studier og således øge viden om sikkerheden og virkningen af off label-brug af medicin.

Vi er åbne for et bredere samarbejde med forskere og klinikere for at få mere viden om sikkerheden i forbindelse med off label-behandlinger. Det er på denne baggrund, at vores samarbejde med Klinisk Farmakologisk Afdeling på Aarhus Universitetshospital om et off label-studie og vores samarbejde Klinisk Farmakologisk Afdeling på Bispebjerg er opstået. Disse projekter kan sammen med den generelle overvågning af medicin bidrage med viden på et par af de tungeste områder inden for off label-behandling.

6.1 INDBERETNING AF BIVIRKNINGER VIGTIGT FOR AT OPDAGE SIKKERHEDSPROBLEMER I FORBINDELSE MED OFF LABEL-BEHANDLINGER

Indberetning af bivirkninger er vigtigt i forbindelse med off label-brug af medicin. Det er en mulighed for at indsamle viden om sikkerheden ved off label-brug, hvor der ellers mangler dokumentation. Indberetningerne kan både give os viden om sikkerhedsproblemer i forbindelse med off label-brugen, men også i det hele taget om anvendelsen af medicin til ikke-godkendte behandlingsformer, så vi fremover kan have fokus på at overvåge sikkerheden ved off label-brug.

6.2 ERFARINGSOPSAMLING SKAL SYSTEMATISERES

Det er vigtigt, at de kliniske erfaringer, man efterhånden opnår med off label-brug af medicin, bliver systematisk registreret. I det ordinære system til overvågning af medicin, er lægemiddelvirksomhederne forpligtede til at indberette formodede bivirkninger og udarbejde periodiske sikkerhedsopdateringer, som vurderes af sundhedsmyndighederne. Her bliver eventuelle indberetninger af off label-brug også vurderet.

Med data fra de nationale registre er det muligt at estimere, hvor udbredt off label- brugen er i Danmark. Som beskrevet tidligere i rapporten, er der udarbejdet lægemiddelforbrugsanalyser, der blandt andet har set på kontraindiceret brug af medicin. Mere fyldestgørende registreringer i fx Lægemiddelstatistikregisteret om indikation og doseringer vil kunne styrke arbejdet med kortlægning af off label-problematikker i Danmark.

6.3 INDSAMLING OG SPREDNING AF VIDEN

For at sikre at grundlaget for at opdage off label-problematikker fremadrettet bliver nemmere, er oplysninger om indikation i forbindelse med indberetning af en formodet bivirkning vigtig. Derfor vil Sundhedsstyrelsen i det netop op-rettede Kvalitetsforum – som er et formaliseret samarbejde mellem Lægeforeningen, Lægemiddelindustrien og Danske Regioner - drøfte hvordan dette sikres i endnu højere grad.

Det europæiske samarbejde i PCDO udgør et markant og positivt skridt for at forøge lægemiddelsikkerheden ved off label-anvendelsen af medicin til børn, og de positive resultater herfra bør spredes systematisk til de relevante faglige miljøer.

REFERENCCELISTE

01

Randall 2008, Radley 2006

02

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medical products. Se EMA's hjemmeside: www.ema.europa.eu.

03

Se bl.a. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries, Sharon Conroy et al., BMJ 2000;320:79-82, Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study, Sean Turner et al., BMJ 1998;316:343-5.

Van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ, van Riel PL, Ku-per IH, van de Putte LB et al.

04

Autorisationsloven med kommentarer af Anna Murphy og Anne Mette Dons, Jurist og Økonomiforbundets Forlag, 1. Udgave, 2011, side 90.

05

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/09/WC500003693.pdf

Conroy S et al. Br Med J. 2000; 320:79-82 og Chalumeau M et al., Arch. Dis. Child. 2000;83: 502-5., Kimland E et al. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals – a nationwide study. Acta Pædiatrica 2012: 1-7, Kimland E et. Odnd V. Off label Drug Use in Pediatric Patients. Na-ture 2012: 796-80.

06

Europa-Parlamentets Og Rådets Forordning (Ef) Nr. 1901/2006 af 12. december 2006 og ændringer i (EF) Nr. 1902/2006 om lægemidler til pædiatrisk brug og om ændring af

forordning (EØF) nr. 1768/92, direktiv 2001/20/EF, di-rektiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004.

5-year Report to the European Commission

07

5-year Report to the European Commission

General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatic_report-annex1-2_en.pdf

08

Successes of the Paediatric Regulation after 5 years August 2007-December 2012.

09

Helle Holst: Imødegår den europæiske børneforordning det terapeutiske behov i praksis?

sundhedsstyrelsen.dk