



Holbergsgade 6
DK-1057 København K

T +45 7226 9000
F +45 7226 9001
M sum@sum.dk
W sum.dk

Folketingets Sundheds- og Forebyggelsesudvalg

Dato: 12. maj 2015
Enhed: Sundhedsjura og læ-
gemiddelpolitik
Sagsbeh.: SUMSAH
Sags nr.: 1407156
Dok nr.: 1631093

Folketingets Sundheds- og Forebyggelsesudvalg har den 26. november 2014 stillet følgende spørgsmål nr. 250 (Alm. del) til ministeren for sundhed og forebyggelse, som hermed besvares endeligt.

Spørgsmål nr. 250:

"Vil ministeren kommentere artiklen "Lif raser over RADS anbefaling", der blev bragt på Altinget.dk den 18. november 2014, og vil ministeren i den forbindelse særligt belyse følgende spørgsmål:

- a) Er ministeren enig i, at der med RADS' anbefaling er ved at ske en underminering af en af hjørnestenene for medicinsikkerhed i Danmark?
- b) Kan ministeren bekræfte, at Sundheds- og Forebyggelsesministeriet har været vidende om, at RADS ville komme med den pågældende anbefaling?
- c) Hvorfor har RADS anbefalet brug af aktivstoffet misoprostol til igangsættelse af fødsler via tabletter, der indtages oralt, hvis der findes andre lægemidler, som er godkendt til præcis dette formål?
- d) Hvordan forholder ministeren sig til spørgsmålet fra Lifs formand: "Hvis der blot skal et fagudvalg til at omgå Danmark og EU's regler for lægemiddelgodkendelse, hvorfor skal industrien så bruge milliarder på at skaffe dokumentation for deres produkters virkning og sikkerhed"?
- e) Hvilke undersøgelser har fået RADS til at anbefale brug af aktivstoffet misoprostol til igangsættelse af fødsler via tabletter, der indtages oralt?
- f) Kan ministeren bekræfte, at aktivstoffet misoprostol til igangsættelse af fødsler via tabletter, der indtages oralt, forventes indkøbt i form af præparatet Augusta?
- g) Kan RADS efter de eksisterende regler anbefale lægemidler uden for godkendt indikation i de tilfælde, hvor der er et andet lægemiddel som er godkendt til indikationen?
- h) Kan ministeren bekræfte, at RADS må komme med off-label rekommandationer, og vil ministeren i bekræftende fald redegøre for regelgrundlaget herfor?"

Svar:

Jeg har i anledning af spørgsmålet indhentet udtalelser fra Danske Regioner og Sundhedsstyrelsen, som jeg kan henholde mig til.

Vedrørende spørgsmål a) har Sundhedsstyrelsen oplyst, at lægemidler skal godkendes, inden de må bringes på markedet. Dette er en helt grundlæggende forudsætning i lægemiddelreguleringen. Sortimentet af godkendte, markedsførte lægemidler udgør det grundlæggende valg af medicinske behandlingsmuligheder, som en sundhedsperson kan gøre brug af i ordinationssituationen. Det er imidlertid ikke altid, at det markedsførte sortiment er tilstrækkeligt i den konkrete patientsituation. I nogle tilfælde tilbyder det markedsførte sortiment af lægemidler ikke den efterspurgte udgave, og i andre tilfælde er det forhold i den konkrete patientsituation, der gør det ønskeligt at anvende et alternativt lægemiddel.

Efter lægemiddellovens § 29 kan Sundhedsstyrelsen derfor efter ansøgning fra en læge i særlige tilfælde tillade salg eller udlevering i begrænset mængde af lægemidler, som ikke er omfattet af en markedsføringstilladelse eller ikke markedsføres i Danmark (udleveringstilladelse).

Der er tale om en undtagelsesbestemmelse, der skal gøre det muligt for den ordinerende læge efter en konkret vurdering at vælge et lægemiddel, som ikke er en del af det godkendte, markedsførte sortiment, med henblik på at give en tilstrækkelig eller hensigtsmæssig behandling. I alle tilfælde ligger der en klinisk vurdering til grund for ansøgningen om udleveringstilladelse, ligesom anvendelsen af lægemidlet sker på den behandlende læges faglige ansvar. Sundhedsstyrelsen kan give en udleveringstilladelse til en enkelt læge eller en sygehusafdeling, hvorefter tilladelsen gælder for alle de læger, som er tilknyttet denne afdeling.

Det fremgår af bemærkningerne til bestemmelsen i § 29 (lov nr. 1180 af 12. december 2005), at udleveringstilladelse kun kan forventes meddelt, såfremt det pågældende lægemiddel ikke kan erstattes af et her i landet tilgængeligt lægemiddel, og der i øvrigt foreligger behandlingsmæssige grunde til at vælge et lægemiddel, der ikke er markedsført her i landet. Bestemmelsen vil således kunne finde anvendelse på både lægemidler, der ikke er omfattet af en markedsføringstilladelse i Danmark, samt lægemidler, der er omfattet af en markedsføringstilladelse, men som ikke er tilgængelige på det danske marked. Sundhedsstyrelsen kan efter § 29, stk. 2, knytte vilkår til udleveringstilladelsen og vil kunne tilbagekalde denne, hvis vilkår ikke overholdes, eller såfremt der optræder alvorlige bivirkninger eller alvorlige problemer med lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning.

Sundhedsstyrelsen har oplyst, at de meddelte udleveringstilladelser til Augusta er givet på baggrund af fremlagt dokumentation for stoffet misoprostols virkning og sikkerhed i en oral formulering (indgivelse gennem munden). Der findes ikke godkendte lægemidler i oral form til igangsættelse af fødsel, kun til vaginal indføring. Sundhedsstyrelsen har lagt vægt på, at oral igangsættelse med misoprostol ifølge den fremlagte dokumentation er lige så effektiv som vaginal igangsættelse med lægemiddelstofferne misoprostol og dinoproston og med færre bivirkninger i sammenligning med de vaginale lægemiddeludga-

ver af disse stoffer. Udleveringstilladelserne er givet som generelle tilladelser således, at lægemidlet kan være parat til brug i situationen.

Da foreløbige tal viser, at anvendelsen af Angusta er ret udbredt, vil Sundhedsstyrelsen skrive ud til de læger, der har fået en udleveringstilladelse til Angusta og indskærpe vigtigheden af, at det i den enkelte konkrete fødselssituation, hvor valget om anvendelse af Angusta træffes, er nøje overvejet, om den orale formulering skal foretrækkes, og at det fremgår klart, at man ved tilvalg af Angusta anvender et lægemiddel på udleveringstilladelse og som en undtagelse. Det oplyses endvidere i brevet til lægerne, at Sundhedsstyrelsen ønsker at følge forbruget af Angusta tættere i den kommende periode med henblik på at kunne vurdere udstrækningsgraden af anvendelse, og at lægerne derfor i 3 måneder bliver bedt om at indsende oplysninger om det præcise forbrug af Angusta, ligesom lægerne anmodes om bl.a. at oplyse, hvilke konkrete forhold der er afgørende for, at en given patient behandles med Angusta frem for de vaginale alternativer.

Vedrørende spørgsmål b) har Sundhedsstyrelsen oplyst, at styrelsens repræsentant i RADS den 19. september 2014 fik tilsendt mødemateriale til RADS-mødet den 2. oktober 2014. Af materialet fremgik det, at fagudvalget indstillede misoprostol som førstevalg ved medicinsk igangsættelse af fødsel. Fagudvalget bestod – udover repræsentanter for de fem regioner – af repræsentanter Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi, Jordemoderforeningen og Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, som varetog formandskabet i fagudvalget. Ved et efterfølgende møde den 23. september 2014 med formanden for RADS' arbejdsgruppe, blev repræsentanter fra Sundhedsstyrelsen orienteret om indholdet af den faglige indstilling til RADS. På mødet i RADS den 2. oktober 2014 understregede Sundhedsstyrelsen, at en generel anbefaling om anvendelse af misoprostol burde afvente en eventuel markedsføringsgodkendelse, dvs. et godkendt lægemiddel med misoprostol til oral anvendelse på markedet.

Jeg kan endvidere oplyse, at RADS den 20. oktober 2014 udsendte en pressemeddelelse om, at RADS på sit seneste møde havde godkendt en behandlingsvejledning om lægemidlet "misoprostol" til igangsætning af fødsler, som i vejledningen anbefales som førstevalg.

Sundhedsstyrelsen har desuden oplyst, at styrelsen den 30. oktober 2014 blev orienteret af Danske Regioner om, at man ikke vil udsende en lægemiddelrekommandation, før der findes et godkendt lægemiddel med misoprostol til oral anvendelse på markedet.

Danske Regioner har vedrørende spørgsmål c) oplyst, at RADS anbefaler oral misoprostol 25 mikrogram hver 2. time til medicinsk igangsættelse af fødsler efter uge 34, hos kvinder uden ar i uterus og med levende foster i hovedstilling. Anbefalingen er baseret på den foreliggende evidens, der viser, at brug af oral misoprostol resulterer i signifikant færre kejsersnit, færre tilfælde af hyperstimulation med CTG-forandringer og færre børn med lav Apgar-score end alternative lægemidler til igangsættelse af fødsler. Derudover har oral misoprostol en håndteringsmæssig fordel, da det ikke skal opbevares på køl eller i fryseren. Endelig kan oral misoprostol anvendes både ambulantly og under indlæggelse.

Sundhedsstyrelsen har supplerende oplyst, at Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi med brev af 20. marts 2015 til Sundhedsstyrelsen bl.a. har anført, at foreningen som bekendt har deltaget i Sundhedsstyrelsens arbejdsgruppe i forhold til misoprostols anvendelse til igangsættelse af fødsler, og at foreningen finder, at processen har været grundig og medvirket til en omhyggelig gennemgang af de nødvendige aspekter i forhold til en sikker og tryk anvendelse af lægemidlet hos fødende kvinder og deres børn. Selskabet tilslutter sig RADS' anbefalinger af oral misoprostol til igangsættelse af fødsler og holder sig desuden løbende orienteret om bivirkningsindberetninger på området. Selskabet har i den forbindelse konstateret, at der på trods af indskærpet indberetningspligt og den nylig indførte indberetningspligt for jordemødre ikke ses en stigning i antallet af alvorlige bivirkninger.

Vedrørende spørgsmål d) henvises der til besvarelsen af spørgsmål a) og b).

Danske Regioner har vedrørende spørgsmål e) oplyst, at undersøgelserne fremgår af RADS' baggrundsnotat vedrørende prostaglandiner til igangsættelse af fødsler. Anbefalingerne er primært baseret på de nyeste meta-analyser (Cochrane) og enkelte randomiserede undersøgelser:

- Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM & Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2010, Issue 10. Art. No. : CD000941. DOI:10.1002/14651858.CD000941.pub2.
- Alfievic Z, Aflaifel N & Weeks A. Oral misoprostol for induction of labor. Cochrane Database Syst Reviews 2014 Issue 6. Art. No.: CD001338. DOI: 10.1002/14651858.CD 001338.pub3.
- Laxmikant DV, Avinash YK & Vandana W. Comparative Study of Efficacy and Safety of Oral Versus Vaginal Misoprostol for Induction of Labour. J Obstet Gynecol India 2013; 63(5): 321-4.
- Promila J, Kumkum A & Maninder K. A Comparison of Vaginal vs. Oral Misoprostol for Induction of Labor - Double Blind Randomized Trial. J Obstet Gynecol India 2011; 61(5): 538-42.
- Rouzi AA, Alsibani S, Mansouri N et al. Randomized clinical trial between hourly titrated oral misoprostol and vaginal dinoprostone for induction of labor. American Journal of Obstetrics And Gynecology 2014; 210(1): 66.e1-6.
- Wing DA, Brown R, Plante LA et al. Misoprostol vaginal insert for successful labor induction: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2011; 117: 533-41

RADS har imidlertid den 20. april 2015 besluttet at genindkalde fagudvalget for igangsættelse af fødsler, da RADS er blevet gjort bekendt med, at der sandsynligvis er en fejl i det anvendte Cochrane review, som ligger til grund for den gældende behandlingsvejledning.

Danske Regioner har vedrørende spørgsmål f) oplyst, at Sundhedsstyrelsen har udstedt udleveringstilladelser til flere fødeafdelinger vedr. oral misoprostol i form af præparatet Augusta.

Danske Regioner har vedrørende spørgsmål g) oplyst, at RADS i det konkrete tilfælde "anbefaler en ikke-registreret specialitet. Ikke-registrerede specialiteter er lægemidler, som ikke findes på det danske marked, men som kan skaffes fra et andet land (hvor lægemidlet er godkendt til indikationen) på baggrund af en udleveringstilladelse fra Sundhedsstyrelsen.

RADS finder det veldokumenteret, at misoprostol som tablet har en forbedret effekt og sikkerhed i forhold til alternativerne. Derudover er lægemidlet anvendt gennem en længere årrække i Danmark og andre vestlige lande uden at der derved er dokumenteret alvorlige sikkerhedsbrist. RADS bestyrkes i sin opfattelse af WHO's anbefaling af oral misoprostol til igangsættelse af fødsler fra 2011. Det er således RADS' vurdering, at misoprostol som tablet er det bedste alternativ. Det er i den konkrete situation nødvendigt at træffe et valg mellem den bedste behandling af den fødende og regulatoriske hensyn (anvendelse af en ikke-registreret specialitet). Her har RADS valgt at lade hensynet til de fødende være tungestvejende."

Danske Regioner har vedrørende spørgsmål h) oplyst, at der ikke er tale om en off-label rekommandation. RADS anbefaler derimod i det konkrete tilfælde en ikke-registreret specialitet og understreger, at anvendelse skal ske under forudsætning af, at afdelingen har en udleveringstilladelse. Da ordination af ikke-godkendte lægemidler medfører skærpet informations- og journalføringspligt, er det samtidig en forudsætning, at kvinden har givet informeret samtykke efter gennemlæsning af patientinformation, og at samtykket og informationsgrundlaget er journalført. Kan forudsætningerne ikke imødekommes, bør den næste gruppe af lægemidler angivet i behandlingsvejledningen vedrørende prostaglandiner til igangsættelse af fødsler overvejes.

Jeg kan supplerende vedrørende spørgsmål h) og eventuelle off-label rekommandationer oplyse, at jeg i juli 2014 rettede henvendelse til EU-Kommissionen for at få Kommissionens vurdering af offentlige myndigheders generelle anbefalinger af off-label brug af lægemidler, herunder om forholdet til lægemiddeldirektivet. Kommissionen svarede, at der ville blive iværksat et studie af off-label brug af lægemidler i medlemsstaterne. Undersøgelsen har til formål at afdække to aspekter, nemlig en videnskabelig undersøgelse af de folkesundhedsmæssige aspekter relateret til off-label brug af lægemidler og især patientsikkerhed, samt en juridisk undersøgelse af lovgivningsrammerne for off-label brug af lægemidler. Resultatet af Kommissionens undersøgelser er på nuværende tidspunkt ikke offentliggjort.

Ministeriet vil følge dette arbejde tæt.

Med venlig hilsen

Nick Hækkerup / Sanne Have