

København, den 8. august 2013

oo00oo

OM AKTIV, OFFENTLIG MEDVIRKEN TIL OFF-LABEL USE

Sammenfatning:

Begrebet den ”frie ordinations ret” kritiseres. Organiseret og systematisk off-label brug problematiseres, idet der sættes spørgsmål ved foreneligheden med EU retten af offentlig medvirken til off-label brug

A: En lidt fri, men på trods heraf retvisende oversættelse af off-label use er: brug uden for det godkendte anvendelsesområde

Udgangspunktet i EU er som bekendt, at et lægemiddel skal godkendes af lægemiddel- og eller sundhedsmyndighederne, før det kan bringes på markedet. I forbindelse med godkendelsen bliver der taget stilling til, hvilke sygdomme/symptomer lægemidlet er godkendt til at helbrede eller lindre. Dette sker på baggrund af den dokumentation, som ansøgeren har indsendt. Med godkendelsen tager myndigheden stilling til, at kvalitet, sikkerhed og virkning er i orden.

Lægemidler er på trods af myndighedernes blåstempling ikke ufarlige. En tidligere sundhedsminister formulerede det prægnant således: “*Lægemidler er ikke bolsjer*”

Med godkendelsen bliver der taget stilling til, at det ved korrekt anvendelse--- dvs. brugt i overensstemmelse med lægemidlets produktresumé, dets SPC (Summary Product Characteristics) har større fordele end ”bagdele”. Altså en form for risikoafvejning på et veldokumenteret, videnskabeligt grundlag.

Godkendelsen har den meget vigtige (hoved-) betydning, at indehaveren af markedsføringstilladelsen i sin markedsføring af lægemidlet ikke kan gå ud over SPC'et. Er lægemidlet godkendt til brug for behandling af sygdom X, kan indehaveren af markedsføringstilladelsen således ikke lovligt markedsføre sit produkt som egnet til sygdom Y.

B. Lægemiddelloven anviser tre fravigelser fra hovedprincippet – godkendelse - som en forudsætning for brug af lægemidler i Danmark:

- brug af et lægemiddel, der ikke er godkendt/markedsføres i Danmark, jf. lægemiddellovens § 29. Tilladelsen gives på baggrund af en konkret ansøgning fra en læge med henblik på brug af lægemidlet til behandling af en bestemt

patient eller på en sygehusafdeling.

- brug af et ikke godkendt lægemiddel med Sundhedsstyrelsens tilladelse, jf. lægemiddellovens § 31. Bestemmelsen kan anvendes i situationer, hvor et lægemiddel ikke er godkendt her i landet, og hvor det af hensyn til folkesundheden skønnes nødvendigt, at lægemidlet bliver tilgængeligt.
- brug af lægemidler i godkendte kliniske forsøg, jf. lægemiddellovens § 88.

I alle disse tilfælde er Sundhedsstyrelsen principielt "overreferent" på, hvad lægerne har til hensigt.

C. EU retten – og dansk ret - åbner imidlertid tillige for brug af lægemidler, der slet ikke har en markedsføringstilladelse --- de såkaldte magistrelle lægemidler.

Magistrelle lægemidler kan bruges UDEN at være godkendt af andre end den ordinerende læge. I hvert fald i Danmark er det sikret, at der ikke med undtagelsen åbnes en ladeport for omgåelse af reglerne i lægemiddeldirektiverne. Det er nemlig bestemt, at apotekerne f.eks. ikke lovligt kan ekspedere en recept på et magistrelt lægemiddel, der kan erstatte et lægemiddel med en markedsføringstilladelse.

Jeg tilbage til denne undtagelse nedenfor i punkt G.

Så meget om lægemiddellovgivningen.

D. Spørgsmålet er herefter, hvorledes lægemiddellovgivningen korresponderer med, hvad vel oprindelig lægeloven - nu sundhedsloven - fastsætter.

Af svaret på spørgsmål S 2397, folketingsåret 2007-2008 (2. samling) fremgår, at:
"Sundhedsstyrelsen finder ikke i sin tilsynsvirksomhed, at læger, der bruger præparater udenfor indikationsområdet, har givet anledning til generelle patientsikkerhedsmæssige problemer"

Sundhedsministeren henholdt sig til Sundhedsstyrelsens opfattelse.

Sundhedsstyrelsens citerede udtalelse er efter min opfattelse ikke et retligt udsagn. Der er tale om en sammenfatning af styrelsens iagttagelser i forbindelse med dens tilsynsvirksomhed. Den viser imidlertid, at tilsynsmyndigheden opfatter brug uden for indikationsområdet som *i sig selv* uinteressant.

Lægerne og styrelsen har i årevis - formentlig siden vedtagelsen af den første, egentlige lægelov for ca. 75 år siden - påberåbt sig trylleformularen: "den frie ordinationsret". Et begreb, som lovgivningen ikke kender endsige anvender, og som domstolene mig bekendt endnu ikke har haft lejlighed til at tage stilling til de retlige realiteter i.

Ordinationsretten er - efter min opfattelse - selvfølgelig ikke fri. Den er på flere punkter begrænset.

Jeg kan i flæng nævne: i) nogle lægemidler kun kan ordineres af nærmere opregnede speciallæger [se f.eks. artikel 71(3) i direktivet om lægemidler til mennesker], ii) lovgivningen om euforiserende stoffer indeholder andre begrænsninger, iii) lægemidler, hvis markedsføringstilladelse måtte være tilbagekaldt eller suspenderet af sikkerhedsmæssige grunde, kan måske nok ordineres, men apotekerne kan ikke lovligt ekspedere en recept på sådanne lægemidler. Det samme er tilfældet, såfremt der findes et godkendt alternativ [så meget for friheden!], iv) læger kan næppe ordinere lægemidler til dyr.

I den tidligere medicinaldirektør Søren K Sørensens tid [pensioneret i 1988] verserede en sag om alfa-interferon, som et antal læger ordinerede til sklerose ramte patienter. Kliniske afprøvninger viste senere, at beta-interferon måske i et vist omfang kunne lindre. Alfa - varianten var helt virkningsløs.

Dette uvæsen fik den daværende medicinaldirektør - uanset dogmet om "fri ordinationsret" - sat en stopper for. Medmindre pressens oplysninger om mangelfuld journalisering i Sundhedsstyrelsens tilsynssager står til troende, så må det vel være muligt at afdække rationalet bag styrelsens intervention.

Begrebet "den frie ordinationsret" er efter min opfattelse udtryk for et gammelt professionsspin med henblik på at demonstrere lægernes særlige status. Spidsvinklet: vise medicinmandens status i stammen. En moderne, og adækvat retlig relevant beskrivelse kunne i stedet være: "lægerne kan ordinere lægemidler inden for de rammer, som lovgivningen sætter".

E. At fastlægge, hvad der helt præcist er lovgivningens rammer, er imidlertid ikke uproblematisk. Det er for så vidt heller ikke mit ærinde. Jeg ønsker bl.a. at påpege, at den nuværende, nogle vil sikkert sige "kreative" uklarhed, efter min opfattelse er kritisabel. Der er reelt tale om usikkerhed om patienternes ve og vel.

Lovgiver kan selvfølgelig beslutte, at læger slet ikke må ordinere off-label. Men det har lovgiver indtil videre ikke gjort. Det mener jeg sådan set heller ikke bør ske. Men jeg finder, at der er god grund til søge retstilstanden præciseret.

Lovgiver synes at anerkende, at der kan være behov for brug af ikke godkendte lægemidler eller for brug af godkendte lægemidler uden for indikation, når **behandlingsmæssige grunde** tilsiger det, dvs. når der ikke er noget alternativ. Men lovgivningen an-

erkender næppe? brug af ikke godkendte lægemidler eller af godkendte lægemidler uden for indikation **alene** af økonomiske grunde.

EU domstolen har således igen og igen udtalt, at: *the protection of public health has precedence over economic considerations.*

F. Forskellig fra off label ordination – men alligevel sammenhængende dermed – er spørgsmålet om , hvorvidt (sundheds-)myndighederne lovligt kan anbefale off-label brug af lægemidler.

Jeg forstår, at regionerne har barslet med et forslag om at anbefale og ikke mindst systematisere off-label brug af visse lægemidler. En af begrundelserne- hvis ikke hovedbegrundelsen- for ønsket skulle angiveligt være ønsket om at kunne bruge et lægemiddel [avastin], der åbenbart er en faktor 30-40 gange billigere end lægemidlet [lucentis]. Kun sidstnævnte er godkendt til brug for behandling af den sygdom, som regionerne åbenbart ønsker at bruge det billigere til behandling af.

Hvis regionerne - med grønt lys fra regering og Folketing- nu begynder at anbefale og ikke mindst systematisere off - label brug af lægemidler, undergraves efter min opfattelse grundprincippet i lægemiddellovgivningen om, at et lægemiddel – ikke mindst af patientsikkerhedsmæssige grunde – skal afprøves og godkendes til en eller flere bestemte anvendelser, inden det kan bringes på markedet.

Ud over patientsikkerhedsproblematikken, skabes der også konkurrencemæssige uligheder, når en virksomhed bruger mio./mia. på at få afprøvet og godkendt et lægemiddel, mens en anden slipper for denne udgift, men alligevel opnår de regionale myndighedernes blå stempel

Uagtet lægemiddellovgivningen så vidt ses ikke indeholder noget direkte forbud mod, at myndighederne anbefaler off-label brug af lægemidler, finder jeg det relevant at rejse spørgsmålet om, hvorvidt lovgivningens undtagelser fra godkendelseskravet skal anses for udtømmende, således at man må slutte modsætningsvis, at anden brug - herunder ikke mindst **organiseret, systematisk medvirken** til sådan brug - af ikke godkendte lægemidler og anvendelse uden for rammerne af en godkendelse (produktresuméet), ikke lovligt kan ske eller måske kun i meget, meget begrænset omfang

Regionernes ønsker autoriseret vejledning for uautoriseret brug, hvorom vi intet eller så godt som intet ved om sikkerhed, kvalitet og virkning af de omfattede lægemidler. Det, vi måske ved, er i bedste fald sporadisk og anekdotisk og bygger på ekstrapolationer fra virkninger af lignende lægemidler og/eller på medicinsk/fysiologisk indsigt i lignende mekanismer i kroppen. Meget spidsvinklet: bygger på amnestue - eller krostuesnak. Hvis der blot er en smule belæg for de informationer, som Peter C. Gøtzsche fra Det

Nordiske Cochrane Center i følge pressen inden længe publicerer om blandt andet underrapportering af forekomsten af bivirkninger i forbindelse med lægemidlers **on-label** brug i kliniske afprøvninger, forekommer det endnu mere påkrævet at være tilbageholdende med **off-label** brug.

I nogle, men næppe alle, tilfælde er forholdet det, at indehaveren af markedsføringstilladelsen helt bevidst ikke har fremlagt systematisk dokumentation byggende på godkendte kliniske afprøvninger for effekt uden for det godkendte indikationsområde.

Der kan sikkert være mange gode og givet også en del onde grunde til, hvilke indikationer indehaveren af en markedsføringstilladelse har valgt at søge godkendt. Valget er imidlertid efter gældende ret ansøgerens. Der, hvor der måske kunne være en legitim åbning for intervention, er situationer, hvor det er evident, at ansøgerens valg i alt væsentligt er båret af et ønske om at lave kunstig segmentering af markedet. Det forudsætter et veltilrettelagt samarbejde mellem konkurrencemyndighederne, sundhedsstyrelsen og de klinikere, der har mere eller mindre velbegrundede hypoteser om, at et lægemiddel mod indikation A også er velegnet til indikation B.

Frem for - her og nu - at give grønt lys for regionernes ønsker, så skal jeg ridse to mulige alternativer for handling op. De kan evt. kombineres og iværksættes i omvendt rækkefølge.

ALTERNATIV 1

En mulighed kunne være, at staten etablerer en organisation, som får i opdrag at verificere/falsificere de terapeutiske hypoteser, som de behandlende læger TROR, de har fod på, og som - håber vi vel - i andre sammenhænge kun driver evidensbaseret virksomhed! Eventuelle resultater herfra skal selvfølgelig ikke bruges til at blåstemple off-label brug af de indkredsede lægemidler/indikationer, men som afsæt til brug for en dialog med lægemiddelindustrien for at formå den til at iværksætte de nødvendige, relevante kliniske afprøvninger.

I en tid, hvor alle politikere taler om behov for nytænkning/innovation og om det fornuftige i et samarbejde mellem det offentlige og private, forekommer det at være lige til højre ben.

Jeg er opmærksom på, at det formentlig vil være op ad bakke. Lægemiddelindustrien må formodes med alle midler at ville forsvare sin eksklusive råderet over sine lægemidler og de dertil knyttede immaterielle rettigheder som f.eks. patenter, SPC (i denne sammenhæng Supplementary Protection Certificate) mv. Men bare det forhold, at det offentlige måtte tage skridt til at etablere eller blot overveje en slagkraftig organisation på det her område blandt andet med værktøjer i kassen som industrien opfatter som

interessante, kan måske være et incitament - f.eks. a la Kommissionens initiativ "Horizon 2020"- for industrien til at iværksætte kliniske afprøvninger for at godtgøre, hvad der indtil da kun kan være hypoteser. Kun dermed undgår vi first class og second class lægemidler. Sidstnævnte er dem, som regionerne måtte få held med deres oplæg til at sænke tærsklen for.

ALTERNATIV 2

Hvis regionerne med input fra danske klinikere, der virker i en population på 5.5 mio mennesker, finder, at der er fagligt belæg for at bruge visse lægemidler off - label, så vil jeg mene, at det - alt andet lige - er overvejende sandsynligt, at klinikere i de øvrige medlemsstater i EU- population > 300 mio - ser lignende eller måske helt andre problemer. Derfor vil jeg mene, at en hensigtsmæssig fremgangsmåde kunne være at få formuleret den lokale danske problemstilling kort og præcist med henblik på en drøftelse i kredsen af cheferne for lægemiddelfmyndighederne i de øvrige medlemsstater, i Pharmaceutical Committee o. lign. organer, hvorved man samtidig får et indtryk af holdningerne til den form for offentlig medvirken til off – label brug, som regionerne lægger op til.

Hvis det viser sig, at der er bred europæisk enighed om, at det er relevant og vigtigt at få visse lægemidlers off - label brug undersøgt, vil jeg tro, at det vil være forholdsvis uproblematisk at få løsgjort nogle af de mange milliarder Euro, der er indholdt i EU's forskningsprogrammer, til kliniske afprøvninger. Den omstændighed vil måske gøre industrien mere interesseret.

Så vidt jeg er orienteret forhandles i øjeblikket om at ændre netop reglerne om kliniske afprøvninger i direktivet om lægemidler til mennesker. Den arbejdsgruppe, der i Råds regie forhandler dette direktiv, kunne være en anden platform at virke på.

G. I punkt C ovenfor bebudede jeg, at jeg ville vende tilbage til de magistrelle lægemidler.

Traditionelt har argumentationen været, at når læger lovligt kan ordinere lægemidler uden en markedsføringstilladelse (ordinere magistrelt), ja, så kan de også ordinere et lægemiddel med en markedsføringstilladelse til brug udenfor for dets godkendte anvendelsesområde.

Et er imidlertid, hvad lovgiver traditionelt har accepteret for den **individuelle** receptudsteder under vedkommendes **personlige** ansvar . Noget ganske andet er, om lovgiver herunder ikke mindst EU lovgiver - også har accepteret, at det individuelle ansvar "kollektiveres" i form af officielle anbefalinger, og det individuelle ansvar dermed forsvinder eller forflygtiges til det uigenkendelige. Det er det, der efter min vurdering vil ske, hvis regionernes ønsker føres ud i livet.

Et godt, gammelt juridisk princip siger, at undtagelser fra en hovedregel skal fortolkes indskrænkende; dvs. at der gives så lidt spillerum som muligt for erosion af hovedreglens område.

Hvis det offentlige derfor overskrider disse grænser ved at give grønt lys for regionernes ønsker og etablerer offentlige anbefalinger om systematisk off - label brug, vil jeg vurdere, at Danmark læner sig op ad en åbningsskrivelse- eller det, der er værre - fra Kommissionen.

H) Jeg skal endelig pege på nogle yderligere spørgsmål, der efter min opfattelse tilige bør indgå i igangværende overvejelser:

- 1) Hvorledes vil patienterne erstatningsretligt være stillet i forhold til off- label lægemiddel- og behandlingsskader?-- og hvorledes sikre, at patienterne får valid og evidensbaseret information i forbindelse med deres samtykke til brug på et ukendt territorium?
- 2) Hvorledes vil stillingen (et utal af søgsmål!) være i forholdet mellem industrien og regionerne, der anbefaler/beordrer brug af varer, som indehaverne af de berørte markedsføringstilladelser hverken har lod eller del i, og som måske forårsager tab af omsætning og/eller goodwill ?
- 3) Kan regionerne overhovedet lovligt beordre- hvis det er tanken - brug uden for det godkendte område. Og hvordan hænger et sådan initiativ iværksat sammen med den angivelige "frie" ordinationsret?

Mogens Bjørnbak-Hansen

oo00oo

PS Jeg indsætter her nedenfor- i form af genbrug- noget der fortæller om min baggrund.

Education and national career

1972 Graduated as cand. jur.= Master of Law, University of Copenhagen.

1972 - 1973 Conscripted for Military Service, Royal Danish Navy, Military Prosecution Service

1973 - 1982 Head of Section, The Danish Ministry for the Interior. During the period various areas of responsibility, e.g. Local Government, Primary Health Care, Alcohol & Narcotics, Pharmacies & Medicinal Products, Conscription and Civil Defence.

1982 - 1990 Director General, The Danish Council on Alcohol & Narcotics

1990 - 1991 Head of Division, The Danish National Board of Health-- now Danish Health and Medicines Authority

1991 - 2004 Head of Division, The Danish Medicines Agency, in the period twice Acting Director General, CEO of the agency.

2004 Retired

International tasks

Member of the Danish Delegation at the United Nations Commission on Narcotic Drugs
Member of, i.e. Permanent Correspondent for Denmark in “ The Pompidou Group ” [Le Groupe de cooperation du Conseil de l'Europe en matière de lutte contre l'abus et le trafic illicite de stupéfiants],
Member of The Nordic Council for Alcohol and Drug Research [NLN],
Member of The Management Board of The European Medicines Agency (EMA)
Member of Pharmaceutical Committees (human & veterinary),
Member of Standing Committees (human & veterinary),
Participant in Pan European Regulatory Forum (PERF- i.e. Pan European Regulatory Forum)
Initiator of EMACOLEX, (i.e. European Medicines Agencies Cooperation on Legal and Legislative Issues),
Member of [and in 2002 during the Danish Presidency] - Chairman for the Council Working Group that negotiated the Commission's so called Review proposal for amending the European legislation on Medicinal Products, which resulted in the adoption of Directives 2001/82/EC and 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004

Articles in English:

*) NLN Publication 41 Legal Aspects and Responsibilities of the Authorities and of the Safety and Efficacy Assessors
*) NLN Publication 52 Legal Framework and Monitoring of Information by the Authorities Regulatory Affairs
Journal Vol. 9 , No 1, 1998 Legal Status in the EC

Articles in Danish:

**) Juristen & Økonomen 1979 i.e. The Jurist & Economist ”Euforiserende stoffer. Narkotiske midler. Psykotrope stoffer. Den legale definition af Cannabis. En ”forkert” Vestre Landsret dom”. , pag. 72-76 --i.e. Euphoriant substances. Narcotics. Psychotropics. The legal definition of Cannabis. A “wrong” High Court decision.
Lægemidler og Lægemidlers anvendelse. ISBN 87-500-3508-8-- i.e. Medicinal products and their i.e. Medicinal products and their use
**) “Om det retlige rum for Lægemidler”-- i.e. The Legal Space for Medicinal Products, pag. 59-65
**) Staten og Lægemidlerne – regulering af Lægemiddelmarkedet gennem tiderne, ISBN 87-90301-59-5,-- i.e. The State and Medicinal Products -Regulation of the Market for Medicinal Products during the course of time
1) ”De tidlige danske Lægemiddelmyndigheder” --i.e. The Early Danish Medicines Authorities,
2) “Europa” --i.e. Europe— a brief introduction to the European influence on the Danish legislation on medicinal products
3) “Privates indførsel af Lægemidler” --i.e. The Importation of Medicinal Product by Private Individuals
4) “Om lægemidlers navne ” --i.e. On Names of Medicinal Products