

Danske Regioner
(regioner@regioner.dk)
Att. Formand Bent Hansen

Dato: 9. september 2013
Enhed: Sundhedsjura og læ-
gemiddelpolitik
Sagsbeh.: SUMKFH
Sags nr.: 1203960
Dok. nr.: 1249999

Rekommandation af lægemidler uden for godkendt indikation

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse henviser til tidligere korrespondance, senest ministeriets brev af 31. januar 2013, om Danske Regioners forespørgsel om, hvorvidt en anbefaling fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) om anvendelse af lægemidler uden for godkendt indikation vil være foreneligt med lægemiddeldirektivet.

Ministeriet har som tidligere oplyst været i dialog med Kommissionen om den af Danske Regioner rejste problematik. Off label brug af lægemidler har endvidere været drøftet generelt på et møde i Kommissionens Lægemiddelkomité (Pharmaceutical Committee).

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse skal herefter udtale følgende:

Den EU-retlige lægemiddellovgivning baseres i dag på både TEUF artikel 114 (om det indre marked) og TEUF artikel 168, stk. 4, litra c (om folkesundhed). Det er et grundlæggende princip i lægemiddellovgivningen, at et lægemiddel skal afprøves og godkendes til en eller flere anvendelser, inden det kan markedsføres. Dette princip har formål at sikre patientsikkerheden, men også til at sikre, at lægemiddelproducenterne har adgang til markedet på samme vilkår.

Lægemiddelreguleringen opererer med visse undtagelser til grundprincippet om, at intet lægemiddel må markedsføres i EU, uden at der udstedt en markedsføringstilladelse i henhold til lægemiddeldirektivet (2001/83) eller lægemiddelforordningen (726/2004).

For det første undtager direktivets artikel 3 en række lægemidler fra direktivets anvendelsesområde, herunder fx magistrelle lægemidler og lægemidler bestemt til forskning- eller udviklingsforsøg, der således kan anvendes uden markedsføringstilladelse. For så vidt angår brug af lægemidler til forskning- og udviklingsforsøg gælder i stedet direktiv 2001/20/EF om god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug.

Det fremgår endvidere af lægemiddeldirektivets artikel 5, stk. 1, at der *"for at opfylde særlige behov kan dispenseres fra lægemiddeldirektivets bestemmelser for så vidt angår lægemidler, der er udleveret i henhold til en bestilling, afgivet i god tro og uopfordret, og som er fremstillet i henhold til anvisninger fra sundhedspersoner, der er beføjet dertil på disses personlige og direkte ansvar til en bestemt patient."*

Af artikel 5, stk. 2, fremgår det endvidere, at der midlertidigt kan tillades udlevering af et ikke godkendt lægemiddel, hvis der foreligger mistanke om eller

bekræftelse af spredning af patogene agenser, toksiner, kemiske agenser eller nuklear stråling, der kan forårsage skader.

Lægemiddeldirektivet tillader således, at der under visse betingelser dispenseres fra direktivets bestemmelser, herunder fra kravet om markedsføringstilladelse.

Undtagelser fra kravet om markedsføringstilladelse kan i den danske lægemiddellov (som implementerer lægemiddeldirektivet i dansk ret) findes i følgende bestemmelser:

- *Lægemiddellovens § 29*, som gør det muligt for Sundhedsstyrelsen efter ansøgning at give tilladelse til salg eller udlevering af lægemidler, som ikke er omfattet af en markedsføringstilladelse eller ikke markedsføres i Danmark (udleveringstilladelse).

Det følger af forarbejderne, at udleveringstilladelse kun kan forventes givet, hvis lægemidlet ikke kan erstattes af et lægemiddel, der er tilgængeligt her i landet, og der i øvrigt foreligger behandlingsmæssige grunde til at vælge et lægemiddel, der ikke er markedsført her i landet. Der kan ligeledes gives udleveringstilladelse til eksperimentel behandling med ikke markedsførte lægemidler, hvis mulighederne for dokumenterede behandlinger eller behandlinger, som gives som led i protokollerede forsøg, er udtømt, og der er mulighed (sandsynlighed) for, at behandlingen kan helbrede patienten eller forlænge patientens liv.

- *Lægemiddellovens § 30*, som hjemler, at Statens Serum Institut og Veterinærinstituttet ved Danmarks Tekniske Universitet efter anmodning (typisk fra den behandlende læge eller dyrlæge) i særlige tilfælde og i begrænset mængde kan sælge eller udlevere sera, vacciner, specifikke immunoglobuliner og andre immunologiske testpræparater, der ikke er omfattet af markedsføringstilladelse.

Bestemmelsen skal sikre, at det fortsat vil være muligt at udlevere sjældent anvendte sera mm. og vacciner ved pludseligt opstået behov, uanset at disse produkter som udgangspunkt vil være omfattet af kravet om markedsføringstilladelse. Der vil ifølge lovforarbejderne kunne være tale om sjældent anvendte produkter og produkter, der skal leveres som supplement til et godkendt lægemiddel.

- *Lægemiddellovens § 31*, som hjemler, at Sundhedsstyrelsen – efter regler fastsat af ministeren for sundhed og forebyggelse – kan godkende anvendelse og markedsføringstilladelse af lægemidler, der ikke er omfattet af en markedsføringstilladelse i Danmark, når sundhedsmæssige eller andre særlige hensyn gør det påkrævet.

Bestemmelsen vil kunne anvendes i situationer, hvor et lægemiddel til en given sygdom ikke er godkendt eller søgt godkendt her i landet, og hvor det af hensyn til folkesundheden eller sundhedssituationen blandt dyr skønnes nødvendigt, at lægemidlet bliver tilgængeligt.

- *Lægemiddellovens § 32*, hvorefter Sundhedsstyrelsen midlertidigt kan tillade udlevering af et lægemiddel, uanset at det ikke er omfattet af en markedsføringstilladelse

Bestemmelsen har til formål at sikre befolkningen adgang til relevante lægemidler i akutte situationer, fx i forbindelse med epidemier/pandemier eller bioterrorisme.

EU-Domstolen har den 29. marts 2012 udtalt sig om fortolkningen af lægemiddeldirektivets artikel 5, stk. 1, i sag C-185/10 (Kommissionen mod Polen). Domstolen fastslog således, at den i artikel 5, stk. 1, beskrevne undtagelse til artikel 6, stk. 1 (som foreskriver, at intet lægemiddel må markedsføres i en medlemsstat, uden at den kompetente myndighed i denne stat har udstedt en markedsføringstilladelse i henhold til lægemiddeldirektivet, eller der er udstedt tilladelse efter den centraliserede procedure, jf. lægemiddelforordningen), kun kan vedrøre situationer, hvor lægen finder, at hans individuelle patienters sundhedstilstand kræver anvendelse af et lægemiddel, for hvilket der ikke findes et tilsvarende med markedsføringstilladelse på det nationale marked, eller som viser sig at være utilgængeligt på dette marked.

Domstolen fastslog endvidere, at det i artikel 5, stk. 1, omhandlede begreb "særlige behov" udelukkende henviser til individuelle situationer, der er begrundet i lægelige hensyn og forudsætter, at lægemidlet er nødvendigt for at opfylde bestemte personers behov, og at undtagelsesbestemmelsen skal fortolkes strengt.

Domstolen slog ligeledes fast, at artikel 5, stk. 1, ikke kan påberåbes som begrundelse for en undtagelse fra kravet om markedsføringstilladelse, der begrundes med hensyn af økonomisk karakter.

Lægemiddeldirektivet indeholder ikke eksplicite bestemmelser, der opstiller betingelser for markedsførte lægemidlers *anvendelse*. Som led i behandlingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse vurderes og godkendes det imidlertid, til hvilke(n) terapeutisk anvendelse (indikation) lægemidlet kan godkendes på baggrund af den indsendte dokumentation og det ansøgte indikationsområde. Formålet med godkendelsen er at vurdere, om betingelserne for kvalitet, sikkerhed og effekt er opfyldt for lægemidlet i den lægemiddelform og -styrke, der er ansøgt, inden det bringes på markedet og i anvendelse.

Det er på den baggrund ministeriets opfattelse, at det følger forudsætningsvist af lægemiddeldirektivet, at anvendelse af lægemidler skal ske inden for den til lægemidlet godkendte terapeutiske indikation. Det er ligeledes ministeriets opfattelse, at lægemiddeldirektivet, jf. bl.a. artikel 5, stk. 1, analogt, tillader, at dette udgangspunkt på baggrund af en konkret og individuelt begrundelse kan fraviges, hvis lægen på eget ansvar beslutter, at et særligt behandlingsmæssige behov hos en individuel patient kræver behandling med et lægemiddel, som ikke er godkendt til den relevante indikation.

Det er da også almindeligt antaget, at dansk lovgivning tillader, at en læge selvstændigt og på eget ansvar samt under udvisning af omhu og samvittighedsfuldhed ved en ordination kan tage initiativ til brug af et lægemiddel uden for dets godkendte indikation på baggrund af en konkret vurdering af behandlingsbehovet for den enkelte patient.

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse lægger til grund, jf. den af Danske Regioner medsendte udtalelse fra Kammeradvokaten af 1. november 2011, at det er intentionen med oprettelsen af Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) at skabe forpligtende rammer på klinisk niveau for anvendelse af sygehusmedicin, og at der ved hjælp af RADS's udarbejdelse af behandlingsvejledninger ønskes etableret et grundlag for ensretning af medicinanvendelsen i regionerne.

Ministeriet lægger endvidere til grund, jf. den nævnte udtalelse fra Kammeradvokaten, at regionerne anvender anbefalingerne fra RADS som led i deres rolle som arbejdsgiver for sygehusene (sygehuslægerne) således, at anbefalingerne skal følges af den ordinerende læge, medmindre den pågældende læge har en faglig begrundelse for at vælge et andet lægemiddel end det, der følger af rekommandationerne. Regionerne udøver således deres instruktionsbeføjelse som arbejdsgiver gennem anbefalingerne fra RADS.

Selvom anbefalingen/instruktionen fra RADS levner frihed for den enkelte sygehuslæge til - under henvisning til faglige grunde - at vælge et andet lægemiddel end det anbefalede, er det ministeriets opfattelse, at regionernes myndighedsudøvelse gennem anvendelse af anbefalinger fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin er at betragte om en generel instruks, der også som udgangspunkt vil blive fulgt af sygehusene (sygehuslægerne).

Det er som nævnt ovenfor ministeriets opfattelse, at det følger forudsætningsvist af lægemiddeldirektivet, at anvendelse af lægemidler skal ske inden for den til lægemidlet godkendte terapeutiske indikation. Det er ligeledes ministeriets opfattelse, at lægemiddeldirektivet, jf. bl.a. artikel 5, stk. 1, analogt, tillader, at dette udgangspunkt på baggrund af en konkret og individuel begrundelse fraviges, hvis lægen på eget ansvar beslutter, at et særligt behandlingsmæssigt behov hos en individuel patient kræver behandling med et lægemiddel, som ikke er godkendt til den relevante indikation.

Ministeriet skal understrege, at denne opfattelse gælder i de tilfælde, hvor et alternativt lægemiddel, som er godkendt til den relevante indikation, er tilgængeligt på det danske marked. Der er ikke herved taget stilling til andre situationer, fx hvor der ikke er et alternativt lægemiddel, som er godkendt til indikationen, eller hvis et lægemiddel godkendt til indikationen ikke tåles eller har været anvendt uden resultat.

Regionernes myndighedsudøvelse ved brug af generelle anbefalinger fra RADS om, at der til en bestemt behandling som udgangspunkt (dvs. uden påvisning af individuelle behandlingsbehov hos en konkret patient) skal anvendes et bestemt lægemiddel, som ikke godkendt til den pågældende indikation, opererer efter ministeriets opfattelse med det modsatte udgangspunkt end direktivet, idet der ved brugen af anbefalinger fra RADS stilles krav om en faglig begrundelse for *ikke* at anvende lægemidlet, der ikke er godkendt til den relevante indikation.

Med venlig hilsen



Dorthe E. Søndergaard