

LÆGEMIDDEL
STYRELSEN



NOTAT

Til: Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

Fra Lægemiddelstyrelsen

Kopi til:

Lægemiddelstyrelsens bivirkningssystem.

Lægemiddelstyrelsen fører et elektronisk register over indberetninger om formodede bivirkninger i en bivirkningsdatabase. Bivirkningsdatabase er en såkaldt "SQL-database", der er leveret af Maersk Data. Database er baseret på en standard for bivirkningsrapporter, som er udarbejdet af den internationale standardiseringsorganisation ICH¹. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) anvender ligeledes denne standard i sin kommunikation (bivirkningsrapportering) med medlemslandene.

Lægemiddelstyrelsen indtaster modtagne indberetninger om formodede bivirkninger i bivirkningsdatabase, herunder oplysninger om anvendte lægemidler, aktive stoffer, dosering, en beskrivelse af den/de formodede bivirkning(er), patientens køn, alder og sygdomshistorie. Hver enkelt bivirkning bliver kodet efter et internationalt anerkendt kodningssystem (MedDRA), der angiver hvilken type bivirkning, der er tale om, og det bliver registreret, om der er tale om en alvorlig bivirkning. Det bliver ligeledes registreret i database, om bivirkningen er indberettet af en læge/sundhedsperson eller af en patient/pårørende. Lægemidlernes aktive stoffer bliver kodet efter WHO's kodningssystem (ATC-koder). Endelig tildeles hver enkelt indberetning en kode for at sikre entydig identifikation.

Bivirkningsdatabase anvendes som et internt opslagsværk og til udarbejdelse af rapporter og statistikker om indberettede bivirkninger vedrørende lægemidler og aktive stoffer. Database kan f.eks. benyttes til udarbejdelse af en rapport om antallet af bivirkningsindberetninger i en given periode og formodede bivirkninger vedrørende et konkret lægemiddel.

En registreret bivirkning i bivirkningsdatabase er ikke ensbetydende med, at der er en årsagssammenhæng mellem anvendelse af lægemidlet og en indtrådt skade. Bivirkninger registreres i database, hvis der blot er en mistanke om en sammenhæng mellem lægemidlet og bivirkningen. Alle kendte bivirkninger ved et lægemiddel fremgår af lægemidlets produktresumé, der er tilgængeligt på Lægemiddelstyrelsens netsted (www.produktresume.dk).

¹ The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements of Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

29. maj 2008

Journal nr.
1121-749

Direkte tlf.
44889520

Det følger af lægemiddellovens § 56, stk. 1, at Lægemiddelstyrelsen skal føre et register over indberettede bivirkninger. Det fremgår bemærkningerne til bestemmelsen (Lovforslag L7 fremsat den 5. oktober 2005), at bivirkningsindberetninger udgør et statistisk værktøj til brug for Lægemiddelstyrelsens vurdering af et lægemiddels sikkerhedsprofil. Lægemiddelstyrelsen anvender indberetningerne som grundlag for den løbende vurdering af markedsførte produkter, men styrelsen foretager ikke i anledning af den enkelte indberetning en vurdering af, om den eller de indberettede bivirkninger har en reel sammenhæng med de lægemidler, der anføres i indberetningsskemaet. En samlet vurdering af de indberettede bivirkninger foretages i forbindelse med behandlingen af de periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter fra indehavere af markedsføringstilladelser.

Lægemiddelstyrelsen anvender bivirkningsindberetninger og statistik om antal og typer af bivirkninger som grundlag for en løbende vurdering af et lægemiddels sikkerhedsprofil. Et større antal indberetninger om f.eks. alvorlige eller uventede bivirkninger kan føre til, at styrelsen beslutter sig for at stille uddybende spørgsmål til indehaveren af markedsføringstilladelsen om lægemidlets sikkerhed, kræver en supplerende periodisk sikkerhedsopdateringsrapport fra indehaveren af markedsføringstilladelsen eller stiller spørgsmål til indberetteren og andre samarbejdspartnere med henblik på at vurdere, om der skal iværksættes kontrolundersøgelser eller særlige sikkerhedsinitiativer.

På denne måde kan oplysninger om formodede bivirkninger ved et markedsført lægemiddel blive anvendt som et led i Lægemiddelstyrelsens kontrolvirksomhed. Lægemiddelstyrelsen konkluderer imidlertid ikke på grundlag af den enkelte indberetning, om der er en reel sammenhæng mellem lægemidlet og en formodet bivirkning, ligesom styrelsen ikke på grundlag af en enkelt indberetning træffer beslutning om særlige sikkerhedsinitiativer. Det sker typisk på grundlag af periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter og den viden, som Lægemiddelstyrelsen i øvrigt har om det pågældende lægemiddel. Det kan bl.a. være supplerende viden fra sikkerhedsstudier, søgninger i den fælles europæiske bivirkningsdatabase, videnskabelig litteratur og oplysninger modtaget via EU-samarbejdet på lægemiddelområdet.

Lægemiddelstyrelsen videresender desuden rapporter om modtagne bivirkningsindberetninger til den fælles europæiske bivirkningsdatabase hos Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), indehaveren af markedsføringstilladelsen samt til WHO. Rapporterne til EMA og indehaveren af markedsføringstilladelsen sendes elektronisk via EMA's Eudravigilance Gateway, mens rapporter til WHO sendes som postforsendelse på CD-ROM. Eventuelle opfølgende rapporter fra indehaveren af markedsføringstilladelsen registreres også i Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase.

Lægemiddelstyrelsen registrerer også bivirkninger omfattet af kliniske forsøg med lægemidler på mennesker i databasen. Det følger af § 9, i bekendtgørelse nr. 295 af 26. april 2004 om kliniske forsøg, at Lægemiddelstyrelsen skal sikre, at alle

indberettede uventede og alvorlige bivirkninger, som Lægemiddelstyrelsen bliver gjort opmærksom på registreres. Disse indberetninger indgår i Lægemiddelstyrelsens løbende overvågning af godkendte kliniske forsøg. Alle modtagne indberetninger om bivirkninger ved kliniske forsøg med lægemidler på mennesker sendes i øvrigt til en fælles europæisk database hos EMEA, som medlemsstaternes kompetente myndigheder, Kommissionen og EMEA har adgang til.

Uddybning.

Lægemiddelstyrelsen fører i henhold til lægemiddelovens § 53 kontrol med lægemiddelvirksomheders håndtering af bivirkningsindberetninger og overvåger løbende markedsførte lægemidlers sikkerhed. Overvågning af lægemidlers sikkerhed sker blandt andet på grundlag af indberetninger om bivirkninger, oplysninger fra samarbejdspartnere, periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter og inspektioner hos indehavere af markedsføringstilladelser.

Lægemiddelstyrelsen modtager typisk indberetninger om formodede bivirkninger fra læger, patienter, pårørende og lægemiddelvirksomheder. Lægemiddelstyrelsen har i 2007 modtaget 4327 indberetninger om formodede bivirkninger set i Danmark (inkl. opfølgingsrapporter om tidligere modtagne indberetninger og bivirkninger vedrørende danske kliniske forsøg). En indberetning kan indeholde oplysninger om flere bivirkninger og lægemidler.

Læger, tandlæger og dyrlæger skal til Lægemiddelstyrelsen indberette alle formodede bivirkninger og formodede eksponeringsreaktioner, som de får formodning om hos mennesker eller dyr, de har i behandling, jf. § 3, stk. 1, i bekendtgørelse nr. 1237 af 12/12 2005 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. For lægemidler, som er godkendt ved en markedsføringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen eller Europa-Kommissionen (centralt godkendte lægemidler) og homøopatiske lægemidler gælder indberetningspligten i § 3, stk. 1, dog kun i de første 2 år efter faktisk markedsføring af lægemidlet er påbegyndt eller særlig udlevering. Herefter omfatter indberetningspligten alle alvorlige eller uventede bivirkninger og eksponeringsreaktioner, som de pågældende får formodning om hos mennesker eller dyr, de har i behandling, jf. bekendtgørelsens § 3, stk. 2.

Andre sundhedspersoner, patienter, pårørende og dyreejere kan indberette alle bivirkninger og eksponeringsreaktioner, som de får formodning om, til Lægemiddelstyrelsen, jf. bekendtgørelsens § 4.

En bivirkningsindberetning skal ifølge § 5, stk. 1, *mindst* indeholde følgende oplysninger:

- 1) identifikation af det mistænkte lægemiddel eller aktive stof,
- 2) en beskrivelse af den formodede bivirkning eller eksponeringsreaktion,
- 3) oplysninger om den berørte patients fødselsdato, køn, alder eller initialer, og
- 4) identifikation af indberetteren

Indberetning kan foretages på et skema, der hentes på Lægemedelstyrelsens netsted, ved henvendelse til Lægemedelstyrelsen eller på et apotek, jf. bekendtgørelsens § 5, stk. 2.

Lægemedelstyrelsen offentliggør en fortegnelse over de lægemidler, hvor der er påbegyndt en faktisk markedsføring inden for de seneste to år. Fortegnelsen offentliggøres på Lægemedelstyrelsens netsted og kan desuden fås ved henvendelse til styrelsen.

Det følger af § 6, bekendtgørelse nr. 1238 af 12/12 2005 om bivirkningsovervågning af lægemidler, at indehaveren af markedsføringstilladelsen til Lægemedelstyrelsen skal indberette alle formodede alvorlige bivirkninger og alle formodede eksponeringsreaktioner set i Danmark, som meddeles denne af en sundhedsperson, en patient, en pårørende eller dyrets ejer, eller som indehaveren af markedsføringstilladelsen med rimelighed må formodes at have kendskab til fra videnskabelig litteratur eller sikkerhedsundersøgelser. Indberetning skal ske straks og under alle omstændigheder senest 15 dage efter modtagelsen af disse oplysninger. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal desuden indberette alle formodede alvorlige uventede bivirkninger og alle formodede eksponeringsreaktioner set i et land uden for EU/EØS (tredjeland), som meddeles denne af en sundhedsperson, en patient, en pårørende eller dyrets ejer. Indberetning skal ske straks og under alle omstændigheder senest 15 dage efter modtagelsen af disse oplysninger, jf. bekendtgørelsens § 7.

Indberetning af bivirkninger fremkaldt af lægemidler til mennesker i henhold til §§ 6 og 7 fra indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sendes elektronisk via Det Europæiske Lægemedelagenturs Eudravigilance Gateway til Lægemedelstyrelsen. Indberetning af bivirkninger fremkaldt af lægemidler til dyr skal ske på et særligt skema, der fås ved henvendelse til Lægemedelstyrelsen. Kravene til udformning og indsendelse af bivirkningsindberetninger til Lægemedelstyrelsen fremgår af bekendtgørelse nr. 1214 af 7/12 2005 om krav til udformning af bivirkningsindberetninger og periodiske sikkerhedsopdateringer m.v.

Medlemsstaterne i EU skal i øvrigt videregende indberetninger om bivirkninger til den fælles europæiske bivirkningsdatabase. De kompetente nationale myndigheder, herunder Lægemedelstyrelsen, har adgang til oplysningerne i denne database. Lægemedelstyrelsen har derigennem adgang til indberettede bivirkninger set i andre EU-lande.

Ved en "bivirkning" forstås en skadelig eller utilsigtet reaktion fremkaldt af et lægemiddel, som indtræder ved sådanne doser, der normalt anvendes til mennesker eller dyr med henblik på at forebygge, diagnosticere eller behandle sygdom eller ændre, genopbygge, korrigere eller påvirke en fysiologisk funktion, jf. begge bekendtgørelsers § 2, stk. 1. Ved en "alvorlig bivirkning" fremkaldt af et lægemiddel til mennesker forstås en bivirkning, som er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en

medfødt anomali eller fødselsskade, jf. begge bekendtgørelsens § 2, stk. 3. En ”uventet bivirkning” er defineret som en bivirkning fremkaldt af et lægemiddel, hvis art, alvor eller resultat ikke er nævnt i produktresumeeet, jf. begge bekendtgørelsens § 2, stk. 5.

Begge bekendtgørelser indeholder også en fælles definition af alvorlige bivirkninger fremkaldt af lægemidler til dyr, jf. § 2, stk. 4, samt definition af en eksponeringsreaktion, der er en skadelig og utilsigtet reaktion, som indtræder hos mennesker efter kontakt med et lægemiddel til dyr, jf. begge bekendtgørelsens § 2, stk. 2.

Indehaveren af en markedsføringstilladelse er ansvarlig for lægemidlets sikkerhed og skal bl.a. have en særlig sagkyndig inden for lægemiddelovervågning, som er ansvarlig for oprettelse og drift af et system, der sikrer, at alle oplysninger om formodede bivirkninger, som indberettes til virksomhedens ansatte, samles og behandles, så de er tilgængelige mindst ét sted i EU/EØS. Den sagkyndige skal også sikre, at eventuelle anmodninger fra Lægemiddelstyrelsen om tilvejebringelse af yderligere oplysninger til vurdering af fordele og ulemper ved et lægemiddel besvares hurtigt og fuldstændigt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal føre detaljerede fortegnelser over alle formodede bivirkninger og eksponeringsreaktioner, som den pågældende med rimelighed må formodes at have kendskab til, uanset i hvilket land de pågældende bivirkninger eller eksponeringsreaktioner har vist sig. Disse fortegnelser indgår i den løbende lægemiddelovervågning og udarbejdelse af periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal på nærmere fastsatte tidspunkter (data lock points) eller, så snart Lægemiddelstyrelsen anmoder herom, indsende periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter til Lægemiddelstyrelsen. En periodisk sikkerhedsopdateringsrapport skal bl.a. indeholde en fortegnelse over og gennemgang af alle formodede bivirkninger og eksponeringsreaktioner registreret i den pågældende periode. Rapporten skal omfatte en videnskabelig vurdering af fordele og ulemper ved lægemidlet og en overordnet vurdering af lægemidlets sikkerhedsprofil. Rapporten skal også indeholde en konklusion i form af angivelse af sikkerhedsdata, der ikke er i overensstemmelse med de hidtidige kumulerede erfaringer, og forslag til eventuelle nye sikkerhedsmæssige initiativer, jf. § 4, stk. 1, i bekendtgørelse nr. 1214 af 7/12 2005 om krav til udformning af bivirkningsindberetninger og periodiske sikkerhedsopdateringer mv. Lægemiddelstyrelsen foretager en selvstændig, faglig vurdering af, om styrelsen er enig i rapportens konklusioner, og om der er eventuelt skal iværksættes særlige sikkerhedsinitiativer.

Kliniske forsøg.

Den forsøgsansvarlige (sponsor) for kliniske forsøg med lægemidler på mennesker skal sikre, at alle oplysninger om uventede og alvorlige formodede bivirkninger, som er dødelige eller livstruende, registreres og indberettes til Lægemiddelstyrelsen, jf. § 8, stk. 1, i bekendtgørelsen om kliniske forsøg med lægemidler på mennesker. Indberetning skal ske hurtigst muligt og senest 7 dage efter, at sponsor har fået kendskab til en sådan bivirkning, jf. bekendtgørelsens § 8, stk. 2. Senest 8 dage efter indberetningen skal sponsor meddele Lægemiddelstyrelsen alle relevan-

te oplysninger om sponsors og investigators opfølgning på indberetningen, jf. bekendtgørelsens § 8, stk. 3. Alle andre uventede og alvorlige formodede bivirkninger end de i stk. 1 nævnte, skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen senest 15 dage efter, at sponsor har fået kendskab til disse, jf. bekendtgørelsens § 8, stk. 4.

Lægemiddelstyrelsen skal som nævnt sikre, at alle indberettede uventede og alvorlige bivirkninger, som Lægemiddelstyrelsen bliver opmærksom på, registreres, jf. bekendtgørelsens § 9. Såfremt Lægemiddelstyrelsen under forsøget får grund til at antage, at forsøget ikke udføres i overensstemmelse med ansøgningen eller tilladelsen, eller hvis der i øvrigt er forhold, der giver anledning til tvivl vedrørende sikkerhedsmæssige og videnskabelige aspekter ved forsøget, kan Lægemiddelstyrelsen kræve forsøget ændret eller midlertidigt standset, eller styrelsen kan forbyde forsøget, jf. bekendtgørelsens § 10.

Ved en ”bivirkning” forstås enhver skadelig og uønsket reaktion på et forsøgslægemiddel uanset dosis, jf. bekendtgørelsens § 2, nr. 5. En ”uventet bivirkning” er defineret som en bivirkning, hvis karakter eller alvor ikke stemmer overens med produktoplysningerne (f.eks. investigators brochure for et ikke-godkendt forsøgslægemiddel eller, såfremt, der er tale om et godkendt produkt, produktresuméet), jf. bekendtgørelsens § 2, nr. 6. Ved en ”alvorlig bivirkning” forstås en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af aktuelt hospitalsophold, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller som er en medfødt anomali eller misdannelse, jf. bekendtgørelsens § 2, nr. 7.

Bekendtgørelsen om kliniske forsøg med lægemidler på mennesker omfatter alle kliniske forsøg med lægemidler på mennesker, der ansøges om tilladelse til at gennemføre i Danmark efter den 1. maj 2004 i henhold til lægemiddellovens § 88, jf. bekendtgørelsens § 1, stk. 1.