

København 19. juni 2013

Til medlemmerne af Folketingets Sundheds- og Forebyggelsesudvalg

Opfølgning på tidligere fremsendte kommentarer til Sundhedsministerens notat vedr. brug af misoprostol i obstetrikken.

Vi fremsendte den 22. maj vores kommentarer til Sundhedsministerens notat vedr. brugen af misoprostol. Diskussionen omkring misoprostol er særdeles sensitiv i fagfællesskaberne og for at forebygge misforståelse føler vi os nødsaget til at komme med denne præcisering.

1) Sker der en overrapportering af bivirkninger?

Ideen om en overrapportering af bivirkninger har været rejst i Tidsskrift for Jordemødre i juni 2013 og på et møde i maj på et af hovedstadens obstetriske afdelinger, hvor vi var inviteret til at diskutere misoprostol. I Tidsskrift for Jordemødre gives der intet belæg for påstanden, medens der ved det konkrete møde på fødeafdelingen blev henvist til en sag om uterusruptur fra 2003. Vi kendte den konkrete sag fra et bachelorprojekt og har indberettet den til Pfizer. Den ledende overlæge er efterfølgende blevet kontaktet af Pfizer med henblik på at indhente yderligere oplysninger om sagen.

Påstandene om overrapportering af bivirkninger var temmelig overraskende for os, dels fordi 1) vi vidste gennem DR aktindsigtssagen, at der kun var indberettet få bivirkninger til misoprostol og 2) dels har vi samarbejdet med både Pfizer og Sundhedsstyrelsen mhp. at fødselsforløbene blev registeret

korrekt hos begge parter (alle cases får numre hos henholdsvis Pfizer og Sundhedsstyrelsen men numrene er ikke identiske). Den konkrete påstand om 'en dobbelt indberettede uterusruptur' har ikke kunnet bekræftes af hverken Sundhedsstyrelse eller Pfizer. Konkluderende kan vi sige, at sagen fra 2003 blev først indberettet i 2013 af os.

Vi er gennem denne diskussion blevet opmærksom på flere problemstillinger, der kan få betydning for den viden vi får omkring misoprostols bivirkninger.

- a) Der er utilstrækkelig viden i fagfællesskaberne om indberetningssystemets opbygning.
- b) I bør overveje hvordan I kan sikre, at de fagprofessionelle ikke udsættes for unødigt pres fra afdelingerne når de ønsker at indberette bivirkninger.
- c) Hvordan kommunikerer Pfizer og Lægemiddelstyrelsen om enkeltsager? Og er der steder hvor dette samarbejde kan forbedres mhp. at sikre datakvaliteten?
- d) Hvordan sikrer Lægemiddelstyrelsen at indberetningerne bearbejdes sådan at data bliver af høj kvalitet? Har lægemiddelstyrelsen faglig ekspertise, der kan vurdere indberetningerne?
- e) Utilsigtede hændelser er ikke rutinemæssigt blevet samkørt med bivirkningsindberetningerne.

2) Er antallet af igangsættelser faldet?

Af Sundhedsministerens notat kan man få den opfattelse at antallet af igangsættelser har været faldende. En obstetiker har henledt opmærksomheden på, at data vedr. igangsættelsesfrekvenser i Ministerens notat formentlig ikke er korrekte. Det drejer sig om data fra 2012. Hvis obstetrikeren har ret så mangler fødslerne fra Hvidovre i dette talmateriale og igangsættelsesfrekvensen er formentlig stadig stigende. Vi har ikke haft ressourcer til at undersøge dette nærmere.

3) Hvor mange kvinder skal igangsættes for at undgå et dødt barn?

Vi er blevet kritiseret for den måde vi beskriver antallet af igangsættelser i den tidligere fremsendte kritik af Sundhedsstyrelsens notat. Vi beskriver, det antal kvinder, der skal sættes i gang for at undgå et dødsfald: NNT (Number Needed to Treat) i uge 42 frem til uge 43 og ikke som vi fik beskrevet i uge 41.

For at følge dette til dørs giver vi i de følgende to tabeller overblik over antallet af børn, der ikke er levendefødte over de sidste 3 opgjorte år. Tallene er udtrukket og omregnet fra "Fødselsstatistikken 2011" (fra tabel 4 s.9) og angiver såvel år som fødselsuge. (<http://www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Sundhedsdata%20og%20it/NSF/Analyser%20og%20rapporter/TalOgAnalyser/2012/F%C3%B8dselsstatistik%202011.ashx>). Den første af tabellerne beskriver hvor mange børn, der ikke er levendefødte ved fødslen i ugerne 41 og 42 og i tabel 2 kan man se hvor mange kvinder, der skal sættes i gang i henholdsvis (uge, graviditetsdag) uge 41+0 til 41+6 samt uge 42+0 til 42+6 (tallene henviser til graviditetsuge, efterfulgt af graviditetsdage) i et ønske om at forhindre disse børns død.

Ikke levendefødte /samlede antal fødsler pr uge	2009	2010	2011
41	11/11.519	14/12.083	5/12.471
42	7/3652	1/3647	2/2276
Samlet	15.171 gravide oplever 18 dødsfald hos børn	15.730 kvinder oplever 15 dødsfald hos børn	14.747 kvinder oplever 7 dødsfald hos børn

Dødsfald pr gravid kvinde i gestationuge	2009	2010	2011
41+0-41+6	1/1047	1/863	1/2494
42+0-42+6	1/521	1/3647	1/1138

I kan se at tallene ændrer sig år for år. Både igangsættelsesfrekvens og overvågning af graviditet efter termin har ændret sig de senere år. Debatten om igangsættelser bør nuanceres ved ikke alene at se på børnedødelighed, men også på sygelighed hos såvel mor som barn. Dette både i tilfælde af igangsættelse eller afventende behandling (der ofte består af overvågning af barnet såvel ved hjertelyds monitorering som ved ultralydsscanninger).

4) Den danske indlægsseddel til misoprostol

Vi har fået en henvendelse fra en obstetriker som rejser spørgsmålet: Har FDA givet en Black Label Warning til obstetrisk brug af misoprostol eller drejer advarslen sig alene om gravide mavesårpatienter?

Det er lægemiddelproducenten, der har ansvaret for udarbejdelse og opdatering af produktresuméet. Udgangspunktet er derfor godkendte lægemidler. Der er stor forskel på indholdet af den danske indlægsseddel til misoprostol og den amerikanske. Den amerikanske lægemiddelstyrelse FDA omtaler bivirkninger til off-label brug, det gør den danske ikke.

At FDA har udsendt en alvorlig advarsel om misoprostol anvendt til obstetrisk brug kan man næppe være uenig i. FDA har ud over sine tydelige advarsler i indlægssedlen til Misoprostol endvidere udsendt en FDA ALERT på misoprostol. En sådan udsendes, når FDA mener, at der er behov for at advare offentligheden om noget vigtigt. Det er en ret stærk advarsel og gives når det ikke er nok at kommunikere med lægerne alene.

I ALERTEN om misoprostol kan man læse følgende om den obstetriske brug. *"These uses are not approved by the FDA. No company has sent the FDA scientific proof that misoprostol is safe and effective for these uses. There can be serious side effects, including a torn uterus (womb), when misoprostol is used for labor and delivery. A torn uterus may result in severe bleeding, having the uterus removed (hysterectomy), and death of the mother or baby. These side effects are more likely in women who have had previous uterine surgery, a previous Cesarean delivery (C-section), or*

several previous births."

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111315.htm>

Vi har i samtaler med Pfizer hørt advarslen om misoprostol omtalt som en Black Label Warning. Det er ikke hver dag at et lægemiddelfirma udsender en advarsel på et præparat, hvor bivirkninger til off-label brug er så omfattende. Det er utvivlsomt en særlig situation, at der rapporteres flere bivirkninger til off-label brug end til godkendte indikationer, som det blev gjort opmærksom på i den sidste PSUR rapport (sikkerhedsrapport) som vi har haft aktindsigt i. Vi vil gøre Sundhedsudvalget opmærksom på diskussion om status af "Black Label Warning" og vi vil opfordre de af udvalgets medlemmer, der ønsker yderlige oplysninger om Pfizers advarsler, at kontakte Pfizer direkte.

5) Hvad sker der med indberetningerne?

Til slut vil vi gøre jer opmærksom på nogle mangler i indberetningssystemet, som har særlig betydning, når der anvendes Off-label medikamenter.

'There is no single scapegoat to blame for the public health consequences linked to off-label prescribing. Clinicians, patients, drug manufacturers and regulatory agencies all have a role' (<http://www.nature.com/nm/journal/v17/n6/full/nm0611-633.html>). Sådan beskrives problemet med off-label medicinering i en editorial i Nature. Post marketing surveillance er en vigtig kilde til viden om lægemidlers sjældne, men alvorlige bivirkninger og det internationale samarbejde spiller også en væsentlig rolle her. Når det gælder godkendte lægemidler er det lægemiddelproducenten, der har ansvar for opfølgning og analyse af de registrerede bivirkninger samt udbetaling i erstatningssager, men hvem har ansvaret og erstatningsansvaret, når lægemidlet bruges off-label?

Ifølge vores oplysninger, har Lægemiddelstyrelsen ikke haft pligt til at vidererapportere bivirkninger på Off-label brug til medicinalfirmaet. Yderligere er det usikkert om Pfizer har haft forpligtelse til at analysere de indberettede data for off-label brug dvs. de obstetriske bivirkninger. Således ser det ud til, at der hersker tvivl om, hvem der ifølge lovgivningen har ansvaret for, at en sådan analyse bliver

foretaget, når lægemidlet bruges off-label. Ligeledes er det uklart hvordan det internationale samarbejde om indberetning og opfølgning af bivirkninger til off-label brug sker. Det ser ud til, at der er manglende systematik i hvilke lande der indberetter bivirkninger til misoprostol, når de anvendes til obstetrisk brug. Vi er ikke overbevidste om at off-label brug indrapporteres til lægemiddelproducenten og/eller de internationale databaser, hvorfor der tilsyneladende måske er en helt fundamental mangel på erfaringsopsamling.

Spørgsmål om regler for hvordan analyser af indberettede bivirkninger bliver foretaget er ikke kun relevante for misoprostol sagen, men også for andre områder hvor off-label brug er omfattende.

Vi håber hermed at have bidraget til diskussionen i udvalget.

Med venlig hilsen

Jette Aaroe Clausen & Eva Rydahl