



Dato 14. november 2013

Sagsnr. 2013111473

mdn

hgj@dkma.dk

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

## Notat om bivirkninger.

Bekendtgørelse nr. 826 af 1. august 2012 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. og bekendtgørelse nr. 822 af 1. august 2012 om bivirkningsovervågning af lægemidler indeholder definitioner af en bivirkning og en alvorlig bivirkning.

Der er fælles definitioner af en bivirkning og en alvorlig bivirkning inden for EU. Det er vigtigt, fordi Det Europæiske Lægemiddelagentur og de nationale lægemiddelmyndigheder samarbejder tæt om overvågning af lægemidlers sikkerhed.

Ved en *bivirkning* forstås en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel, jf. 3, stk. 1, i bekendtgørelsen om indberetning af bivirkninger og § 2, stk. 1, i bekendtgørelsen om bivirkningsovervågning af lægemidler.

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. § 3, stk. 4, i bekendtgørelsen om indberetning af bivirkninger og § 2, stk. 4, i bekendtgørelsen om bivirkningsovervågning.

Hvis et af kriterierne er opfyldt, er der således tale om en alvorlig bivirkning.

Læger har pligt til at indberette *formodede* bivirkninger ved lægemidler til Sundhedsstyrelsen. Deres pligter er fastsat i § 4 i bekendtgørelse nr. 826 af 1. august 2012 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m.

For nye lægemidler, som er godkendt ved en markedsføringstilladelse fra Sundhedsstyrelsen eller Europa-Kommissionen, gælder en skærpet indberetningspligt. I de første 2 år fra faktisk markedsføring af lægemidlet er påbegyndt skal alle formodede bivirkninger hos mennesker, som de har i behandling, indberettes til Sundhedsstyrelsen. Herefter omfatter indberetningspligten alle alvorlige eller uventede bivirkninger, de pågældende får formodning om hos mennesker, som de har i behandling. For generiske lægemidler omfatter indberetningspligten kun alvorlige eller uventede bivirkninger, de pågældende får formodning om hos mennesker, som de har i behandling. Denne indberetningspligt gælder fra faktisk markedsføring af lægemidlet er begyndt. For lægemidler til mennesker gælder indberetningspligten dog ikke for formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl. Læger og tandlæger kan indberette denne type bivirkninger til Sundhedsstyrelsen, men de har ikke pligt til dette.

Sundhedsstyrelsen offentliggør en ajourført fortegnelse over lægemidler, hvor læger, tandlæger og dyrlæger skal indberette alle formodede bivirkninger, på styrelsens hjemmeside.

Alvorlige bivirkninger skal indberettes til Sundhedsstyrelsen senest 15 dage efter, at lægen har fået formodning herom, jf. bekendtgørelsens § 4, stk. 5.

Andre sundhedspersoner (end læger, tandlæger og dyrlæger), patienter og pårørende kan indberette alle bivirkninger ved lægemidler, som de får formodning om, jf. bekendtgørelsens § 6.

Indehavere af markedsføringstilladelser har også pligt til at indberette formodede bivirkninger ved deres lægemidler. Virksomhedernes pligter til at indberette bivirkninger er nærmere fastsat i bekendtgørelse nr. 822 af 1. august 2012 om bivirkningsovervågning af lægemidler og i lægemiddelforordningen<sup>1</sup>.

Det følger af lægemiddellovens § 56, stk. 1, at Sundhedsstyrelsen fører et register over indberettede bivirkninger.

Sundhedsstyrelsen registrerer alle indberetninger om formodede bivirkninger, der er opstået i Danmark, i styrelsens bivirkningsdatabase. I forbindelse med registrering af indberetningerne sikres det, at minimumskriterierne for, at der er tale om en valid bivirkningsindberetning, er opfyldt. Det fremgår af § 7, stk. 1, i bekendtgørelsen om indberetning af bivirkninger, at en indberetning mindst skal indeholde følgende oplysninger:

- 1) Identifikation af det mistænkte lægemiddel eller aktive stof
- 2) En beskrivelse af den formodede bivirkning
- 3) En eller flere oplysninger om den berørte patient: Fødselsdato, CPR-nummer, køn, alder eller initialer, jf. dog stk. 2, og
- 4) Identifikation af indberetteren.

En indberetning fra en læge eller tandlæge skal så vidt muligt indeholde oplysning om patientens CPR-nummer, jf. bekendtgørelsens § 7, stk. 2.

Såfremt der mangler oplysninger, eller det vurderes nødvendigt at få supplerende oplysninger, indhentes disse oplysninger fra indberetter eller patientens behandlende læge efter modtagelsen af indberetningen. Læger skal efter anmodning fra Sundhedsstyrelsen udlevere oplysninger fra journaler, obduktionserklæringer og andet lignende dokumentationsmateriale til brug for styrelsens behandling af bivirkningsindberetninger, jf. bekendtgørelsens § 5.

Sundhedsstyrelsen vurderer ved modtagelsen af alle indberetninger, om der er tale om alvorlige bivirkninger, jf. definitionen ovenfor. Hvis Sundhedsstyrelsen modtager en indberetning fra en patient eller pårørende om en formodet bivirkning, som vurderes at være alvorlig, kontakter styrelsen rutinemæssigt patientens behandlende læge for at få bivirkningen medicinsk bekræftet. Det vil sige, at lægen adspørges, om patienten har oplevet den indberettede bivirkning, og om bivirkningen vurderes at have en sammenhæng med medicinen.

En indberetning om en formodet bivirkning er ikke ensbetydende med, at der er en dokumenteret sammenhæng mellem det anvendte lægemiddel og den indberettede bivirkning. Der kan være andre årsager. Patienten kan eksempelvis have en anden grundsygdom, og der kan evt. være op-

---

<sup>1</sup> Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) 726/2004 af 31. marts 2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur, senest ændret ved forordning 1235/2010 og forordning 1027/2012.

stået symptomer i forbindelse med anden behandling. Det kan også være en bivirkning, der er opstået i forbindelse med indtagelse af et andet lægemiddel eller ved interaktioner mellem flere lægemidler.

Sundhedsstyrelsen foretager dagligt en umiddelbar faglig vurdering af alle nye indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger, herunder af indberetninger om HPV-vaccinerne. Hvis der er tale om bivirkninger, som ikke er kendte (dvs. ikke er beskrevet i produktresumet for HPV-vaccinerne) sendes indberetningen til en medicinsk specialist, som foretager en vurdering af, om der er en mulig kausal sammenhæng mellem vaccinen og de indberettede bivirkninger. Enkeltindberetninger om formodede bivirkninger kan således være et signal om nye eller ændrede risici, der skal undersøges nærmere.

Sundhedsstyrelsen benytter flere forskellige metoder til at identificere og overvåge nye signaler om bivirkninger ved vaccinerne. Udover den daglige gennemgang af enkeltindberetninger om HPV-vaccinerne benytter Sundhedsstyrelsen et statistisk IT-redskab, der hver uge genererer en liste over registrerede formodede bivirkninger, der skal vurderes for at afgøre, om de udgør en risiko, som skal analyseres yderligere. Der er tale om et nyt signal, når man finder en ny mulig kausal sammenhæng mellem en indtrådt skade (en mulig bivirkning) og et lægemiddel. Et signal kan også være et nyt aspekt vedrørende en kendt sammenhæng, fx en bivirkning, der tilsyneladende forekommer hyppigere end først antaget.

Sundhedsstyrelsen har et vaccinationspanel, der vurderer alle danske indberetninger om formodede bivirkninger ved vacciner. Resultaterne bliver offentliggjort i Sundhedsstyrelsens nyhedsbrev "Nyt om Bivirkninger", der er tilgængeligt på styrelsens hjemmeside. Det gælder også for HPV-vaccinerne.

Sundhedsstyrelsen offentliggør desuden løbende opdaterede opgørelser over indberettede formodede bivirkninger ved HPV-vaccinerne i form af såkaldte "Drug Analysis Prints" (DAPS) på styrelsens hjemmeside. Her kan man se en samlet oversigt over antallet af danske indberetninger, antallet af formodede bivirkninger og en beskrivelse af de typer formodede bivirkninger, der er indberettet til Sundhedsstyrelsen. Den seneste opgørelse er offentliggjort på Sundhedsstyrelsens hjemmeside den 1. november 2013. Det fremgår af opgørelsen, at Sundhedsstyrelsen pr. 30. oktober 2013 havde modtaget i alt 971 indberetninger om 3124 formodede bivirkninger ved HPV-vaccinerne (Gardasil®, Cervarix® og Silgard®). Den næste opgørelse vil blive offentliggjort primo december.

Sundhedsstyrelsen registrerer og kvalitetssikrer indberetninger om formodede bivirkninger ved HPV-vaccinerne inden offentliggørelse af DAPS. I den forbindelse skal styrelsen bl.a. sikre, at der ikke er dubletter, idet den samme bivirkning kan være blevet indberettet flere gange, fx af patienten selv og af patientens læge. DAPS kan være et værktøj til at følge med i, hvordan omfanget af indberetninger udvikler sig og identificere mulige sikkerhedsproblemer. Det er imidlertid ikke muligt at drage konklusioner om sikkerhed og risiko ved medicin udelukkende ud fra oplysningerne i oversigterne. En indberetning om en formodet bivirkning er som nævnt ikke ensbetydende med, at der er en dokumenteret sammenhæng mellem det anvendte lægemiddel og den indberettede bivirkning. De kendte bivirkninger ved Gardasil® fremgår af det godkendte produktresumé for vaccinen. Produktresumet bliver opdateret, hvis det viser sig, at der er dokumentation for nye eller ændrede risici/bivirkninger ved vaccinen.

Alle indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger ved HPV-vaccinerne bliver også registreret i den fælles europæiske bivirkningsdatabase. EMA og de nationale lægemiddelmyndigheder i EU overvåger i samarbejde bivirkningerne, der er registreret i den europæiske bivirkningsdatabase.

Sundhedsstyrelsen