



ANALYSE AF RADS' VEJLEDNING VEDRØRENDE
PROSTAGLANDINER TIL IGANGSÆTTELSE AF FØDSEL



Rapport | Lektor Jette Aaroe Clausen, MHH, Ph.d. jecl@phmetropol.dk;
Lektor Eva Rydahl, Cand.Scient San. evry@phmetropol.dk
Jordemoderuddannelsen; Professionshøjskolen Metropol

Tak til statistiker Ole Olsen for assistance med udarbejdelse af metaanalyse vedrørende kejsersnit

Indhold

Analyse af RADS' vejledning og baggrundsnotat vedrørende prostaglandiner til igangsættelse af fødsel.

Udgivet nov. 2014.....	2
1.0 Indledning.....	2
2.0 Det evidensbaserede grundlag for anbefalingerne.....	3
2.1 Analysens konklusion om færre kejsersnit holder ikke.....	4
2.2 Anvender Fagudvalget GRADE metoden som foreskrevet og holder evidensen?.....	5
2.3 Andre evidensproblematikker.....	7
2. 4 Ingen evidens for ambulante hjemsendelser.....	9
3.0 Det legale grundlag for anvendelsen af Misoprostol.....	10
4.0 Patientrettigheder.....	12
5.0 Udeladelser, fejl og optimistisk brug af kilder.....	14
6.0 Det særlige ved at anbefale magistrale/ikke godkendte lægemidler forbigås i notatet.	16
7.0 Behandlingsvejledningens konklusion.....	17
8.0 Konklusion.....	18
9.0 Referencer.....	19

Analyse af RADS' vejledning og baggrundsnotat vedrørende prostaglandiner til igangsættelse af fødsel. Udgivet nov. 2014

1.0 Indledning

Nedenstående analyse tager afsæt den behandlingsvejledning og det baggrundsnotat, RADS udgav nov.2014 vedrørende prostaglandiner til igangsættelse af fødsler (1,2).

Fagudvalget, der har undersøgt prostaglandiner til igangsættelse af fødsler, har haft en *ikke* helt sædvanlig opgave. Det er første gang at RADS har nedsat et Fagudvalg, der anbefaler et *ikke godkendt* lægemiddel (Misoprostol) til *rutinemæssig* brug til en *stor brugergruppe* i en situation hvor der findes et *godkendt* lægemiddel (Misoprostin). Opgaven er særlig skelsættende, idet brugergruppen for en stor del består af *raske gravide* kvinder. 27 % af fødslerne i Danmark igangsættes, heraf er hovedparten medicinsk igangsættelser (3). Vi skønner, at ca. 10.000 kvinder og deres ufødte børn bliver medicinsk igangsat. Langt de fleste vil fremover få Misoprostol.

Det ikke godkendte lægemiddel hedder Angusta (Misoprostol). Offentligt tilgængelige oplysninger om Angusta er yderst sparsomme, for ikke at sige ikke eksisterende. Der findes intet produktresumé, og offentligt tilgængelige databaser indeholder kun oplysninger om *godkendte* lægemidler. Den engelske "oplysningsseddel" i Angustapakken lever ikke op til dansk standard, og den er kun tilgængelig på de fødesteder, hvor Angusta anvendes. Potentielle brugere af Angusta er dermed helt afhængige af den information, de får fra den enkelte sundhedsprofessionelle, og de sundhedsprofessionelle er afhængige af den information, de kan få fra RADS.

Baggrundsnotatet fra RADS lader imidlertid mange spørgsmål stå ubesvarede hen. I baggrundsnotatets indledning (afsnit 3.1) nævnes det kort at "[...] igangsættelse af fødsler har været et omdebatteret emne" og "hyppigheden og de anvendte metoder har været genstand for diskussion". Den uindviede læser får ingen viden om debattens kontroversielle indhold. f.eks. uddyber de ikke baggrunden for at importere et ikke godkendt lægemiddel fra Indien, der ikke er registeret i noget Europæisk land.

Kammeradvokaten har i sin rapport om off-label medicin (2011) beskrevet en række krav til anvendelsen af lægemidler udenfor godkendt indikation og dermed også indirekte kravene til den analyse og vurdering, der skal foreligge, når ikke godkendte lægemidler tages i brug (4). Han understreger, at "Behandlingsvejledningen bør indeholde en beskrivelse af Fagudvalgets kendskab til bivirkninger ved den konkrete anvendelse af lægemidlet uden for dets godkendte indikation, hvis bivirkningerne adskiller sig fra de bivirkninger, der er beskrevet i lægemidlets produktresumé" (4).

Til de magistrelt fremstillede lægemidler anvendes Cytotec, et lægemiddel godkendt til mavesår, som basis for produktionen. Fagudvalget anvender *ikke* produktresumeeet eller indlægssedlen til Cytotec i deres baggrundsnotat. Den Amerikanske indlægsseddel til Cytotec, nævner en række obstetriske bivirkninger og Pfizers sikkerhedsrapporter (PSUR) beskriver, at de fleste bivirkninger til Cytotec er obstetriske, men Fagudvalget benytter *ikke* disse kilder. Angusta er ikke registeret i Europa og der forligger *ikke* noget produktresumee. Dette forholder Fagudvalget sig ikke til og de forholder sig heller ikke til, at der ikke er udført specifikke studier med Angusta med henblik på sikkerhed eller dosering.

”Behandlingsvejledningen bør gøre læseren udtrykkelig opmærksom på, at den indeholder en anbefaling af et lægemiddels anvendelse uden for dets godkendte indikation” sådan lyder Kammeradvokatens vurdering i et notat om off-label medicinering (4). Hvad Kammeradvokaten lægger i udtrykket ’udtrykkelig opmærksom’ er ikke nærmere specificeret, men vi læser det som en understregning af, at problemet skal omtales eksplicit. Udsagnet er samtidig også en understregning af, at off-label problematikken og dermed det faktum, at et lægemiddel bruges til et formål, det *ikke* er godkendt til, skal tages alvorligt i en behandlingsvejledning.

Vi vil i denne rapport forsøge at tydeliggøre, at evidensgrundlaget og undersøgelsen af den tilgængelige viden om Misoprostol’s effekt og bivirkningsprofil er mangelfuld. Vi vil også rette opmærksomheden mod en række problemstillinger, der rejses, når patienter bliver tilbudt behandling med et ikke godkendt lægemiddel. Vi finder, at Fagudvalgets anbefaling hviler på et svagt grundlag. Vi vil i det følgende uddybe vores kritik. For at skabe overblik, fremhæver vi i begyndelsen af nogle af afsnittene hvad det handler om. Vi håber at det hjælper læseren til at bevare overblikket og gør det nemmere at genfinde argumenterne. Vi kan ikke redegøre for alle forhold, men er der behov for en yderligere uddybning, står vi gerne til rådighed.

2.0 Det evidensbaserede grundlag for anbefalingerne

Der følger nu 4 afsnit, der tager udvalgte aspekter af evidensproblematikken op. Vi gennemgår evidensen for kejsersnit, om Fagudvalget anvender GRADE-metoden, den manglende evidens for ambulante hjemsendelser og en række andre evidensproblematikker i Fagudvalgets arbejde.

2.1 Analysens konklusion om færre kejsersnit holder ikke

I baggrundsnotatet sammenlignes forskellige prostaglandiner, doser og dispenseringsformer (Dinoproston, Misoprostol oralt og vaginalt og i høj vs. Lav dosis). Dette leder frem til, at man anbefaler et *ikke* godkendt produkt (oral Misoprostol 25 mcg hver 2 time). 3 andre prostaglandin præparater "kan anvendes", hvoraf kun 1 (Minprostin) er godkendt.

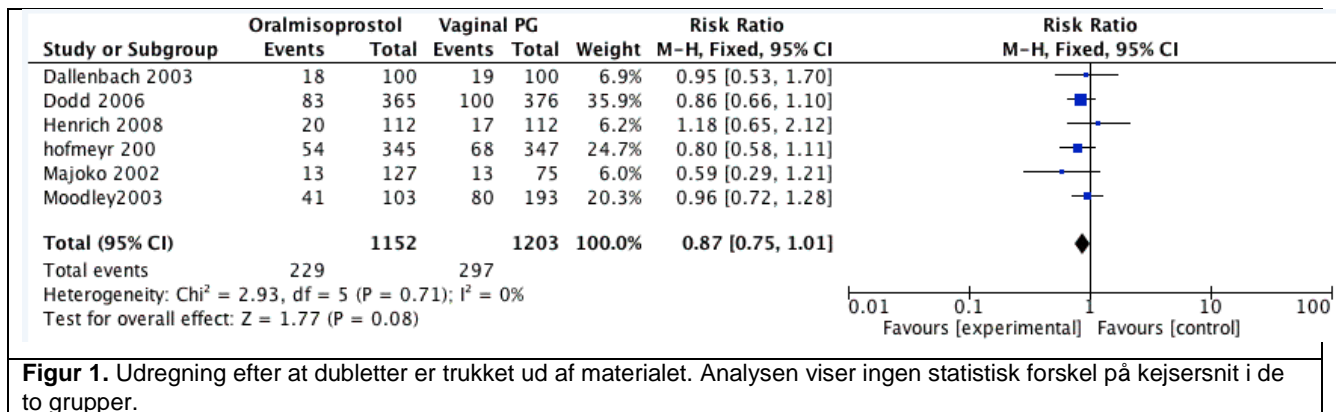
Vi har specifikt valgt at gennemgå den evidens, der begrundes, at man vælger det ikke-godkendte oralt anvendte Misoprostol fremfor det godkendte Minprostin.

Fagudvalget begrundes sin anbefaling i "en klinisk betydende og statistisk signifikant reduktion i risikoen for kejsersnit" (baggrundsnotat s.6). Ifølge Fagudvalget er der kun et udfaldsmål, kejsersnit, hvor der er fundet en statistisk signifikant forskel på oral anvendt Misoprostol og Minprostin. På alle andre variable som vestorm (hyperstimulation), påvirkede børn mm er det godkendte Minprostin og oral Misoprostol ens.

Konklusionen holder ikke: Vi har gennemgået den evidens, som Fagudvalget henviser til når de anbefaler det ikke-godkendte oral Misoprostol frem for det godkendte Minprostin. Vores analyse viser at Fagudvalgets konklusion om færre kejsersnit ikke holder og det vil vi nu uddybe.

Fagudvalget henviser til analyse 5.3 i et Cochranereview om oral Misoprostol (5). En nærlæsning af de 7 studier, afslører en fejl, der viser sig at ændre konklusionen på analysen, som nu ikke længere viser signifikant forskel. To publiceringer i 2 forskellige tidsskrifter viser sig at anvende dele af samme population, hvilket vil sige, at de samme kvinder og der til hørende kejsersnit tæller med 2 gange. Begge studier finder færre kejsersnit blandt de, der får Misoprostol. Konsekvensen bliver en overestimation af Misoprostol's effekt (færre kejsersnit).

Når data omregnes uden dubletter, er der ikke længere en statistisk forskel i antallet af kejsersnit (se figur 1). Statistiker Ole Olsen, der har erfaring med Cochran analyse, har gennemset og bekræftet vores analyse. Vi vil selvfølgelig fremsende vores observation og beregning til Cochran samarbejdet.



Figur 1. Udregning efter at dubletter er trukket ud af materialet. Analysen viser ingen statistisk forskel på kejsersnit i de to grupper.

2.2 Anvender Fagudvalget GRADE metoden som foreskrevet og holder evidensen?

Ifølge et rammenotat fra RADS anvender alle fagudvalg GRADE og i baggrundsnotatet nævnes GRADE-metoden også. Fordelen ved denne systematiske gennemgang af evidens er at sikre, at ligeværdige lægemidler analyseres systematisk, og at beslutningsgrundlaget er transparent (6). I baggrundsnotatet er det ikke muligt at identificere, hvor Fagudvalget har anvendt GRADE metoden. Baggrundsnotatet fremstår overfladisk og i flere forhold biased.

I det følgende går vi mere i dybden med de enkelte studier, der indgik analysen om kejsersnit. Ud over de problemer med evidensen som vi omtalte tidligere, vil vi nu vise, at Fagudvalgets arbejde afviger fra GRADEmetodens 5 grundelementer

1: Hvilke grupper sammenlignes? Første element i GRADE er at finde relevante empiriske studier, der belyser den relevante problemstilling. En PICO analyse er første skridt i en GRADE analyse, hvor man definerer **P**opulationen (hvem gælder rekommandationen for?), **I**nterventionen (Misoprostol), **C**omparator (her Minprostin), **O**utcomes (her kejsersnit). Fagudvalget definerer sin PICO.

2: Systematisk litteratursøgning: Ifølge GRADE bør man identificere studier, der kan bidrage til besvare den problemstilling, der er defineret i PICO'en. Dette grundlæggende princip har Fagudvalget ikke anvendt. Fagudvalget refererer frem for egen litteratursøgning i stedet til 2 metaanalyser fra Cochrane databasen, en om oral brug af Misoprostol og den anden om vaginal brug af Misoprostol. Fagudvalget søger og finder endvidere enkelte empiriske studier, der er udgivet senere end Cochrane analyserne. I den endelige analyse af kejsersnit indgår 7 studier, der alle er identiske med analysen i Cochrane reviewet om oral Misoprostol (analyse 5.3). Disse 7 studier afviger imidlertid på en række punkter fra den danske problemstilling.

3: Vurdering af evidens: Baseret på de 7 udvalgte studier konkluderer Fagudvalget at oral Misoprostol 25 mcg giver færre kejsersnit end Minprostin (19 % vs. 25 % med en RR=0.83 95 % CI [0,72-0,96]). Vi har gennemgået de syv studier, og i det følgende identificerer vi en række problematikker, der følger af at Fagudvalget har bygget sin konklusion på en ukritisk brug af Cochraneanalysen af oral Misoprostol frem for at selektere mere passende studier.

Kan man sammenligne populationen (PICO)?: I Danmark har vi en høj igangsættelsesfrekvens (27 % i 2013) og relativt mange raske kvinder får fødslen sat i gang omkring termin. De 7 studier i Cochranereviewet inddrager imidlertid kvinder helt ned til 26.graviditetsuge og helt frem til 46.graviditetsuge - dvs. 3 måneder før og en måned efter terminen. Tidlige fødsler og fødsler der går langt over terminsdatoen er mere komplicerede. Kvinder der går til 46.uger ses ganske enkelt ikke i Danmark. Fire af de syv studier er gennemført i Sydafrika og Zimbabwe, hvor børnedødeligheden er 8-10 gange højere end i Danmark, og kvinderne har mange sygdomme såsom HIV. Resultaterne fra disse studier kan derfor ikke overføres direkte til Danmark, idet både population, komplikationer og svangresomsorg er afgørende forskellig. I Fagudvalgets rapport kan man ikke se, at man har forholdt sig til den manglende sammenlignelighed mellem studierne population og danske kvinder.

Sammenlignelighed de anvendte medikamenter (PICO): Ingen af de 7 studier anvender Minprostin og oral anvendt Misoprostol i doser, der er sammenlignelig med de doser, der anvendes i Danmark. Kun to studier anvender en dosis af Minprostin, der kan sammenlignes med danske forhold, men med stigende doser (dvs. højere) dosis Misoprostol for hver behandling kvinden får. Begge de to studier har mange metodiske svagheder, og resultatet peger i hver sin retning. I det ene studie får Minprostin gruppen færre kejsersnit, og i det andet studie, falder resultatet ud til fordel for Misoprostol.

Effekt og bivirkninger er dosisafhængige, hvorfor det er afgørende, at studierne rent faktisk er sammenlignelige med danske forhold. Anvendes studier med for høje doser, vil man overestimere effekt/bivirkninger og omvendt; hvis studierne anvender for lave doser, vil man underestimere bivirkninger/uønskede outcomes. Vi kan ikke se i Fagudvalgets rapport, at de har forholdt sig til denne problematik.

I en GRADE analyse vil man normalt vurdere studiets kvalitet og overførbarhed til danske forhold. Har de inkluderede studier indbyggede svagheder, så kan man i en GRADE analyse nedjustere evidensen, f.eks. fordi studierne er dårligt udført, populationen ikke passer og doseringen er anderledes end den, der anvendes i dansk praksis. Havde Fagudvalget foretaget en sådan analyse, er det vores vurdering, at der er en høj sandsynlighed for, at man i GRADE terminologien

ville konkludere, at evidensen var lav eller meget lav. Fagudvalget når imidlertid frem til vurderingen "Moderat evidens".

Af hensyn til at læsere af behandlingsvejledninger og guidelines kan forstå vurderingsgrundlaget, er transparens afgørende og helt central i GRADE-konceptet. Det er normalt at vedlægge tabeller over, hvordan man er kommet frem til "Moderat evidens". Dette gøres i Evidens Profil- og SOF-tabeller. Intet af dette indgår i Faggruppens rapport, og det er derfor ikke gennemskueligt om Fagudvalget har gennemført en egentlig vurdering af de inkluderede studier efter de kriterier, der gælder for en GRADE analyse.

4: Afdækning af værdier og præferencer. GRADE analyser indeholder normalt også en analyse af patient / behandler værdier, præferencer og økonomi. Sådanne analyser indgår ikke i Fagudvalgets rapport.

5: Rekommandationer: I GRADE anvendes *standardiserede rekommandationer* der bygger på en samlet vurdering af evidens, præferencer og økonomi. Sådanne rekommandationer betegnes "svage" eller "stærke". Fagudvalget *anbefaler* oral Misoprostol 25 mcg hver 2 time, og anvender dermed ikke GRADE terminologien. Læseren får derfor ikke oplyst om rekommandationen er stærk eller svag.

Det, at Fagudvalget "anbefaler" og ikke bruger de standardiserede rekommandationer, får formentlig Fagudvalgets konklusion til at fremstå stærkere, end det er rimeligt (jvf. fejlende i analysen om kejsersnit) når man tager de små studier af ringe kvalitet og udeladelse af analysen vedr. patienters præferencer og det totale fravær af økonomiske beregninger i betragtning.

2.3 Andre evidensproblematikker

Vi har nu vist, at GRADEanalysen er ufuldstændig, men der er også andre problematikker der gør, at grundlaget for Fagudvalgets anbefaling er svag.

Ingen litteratursøgning på bivirkninger: Det er det afgørende, at man forholder sig til ikke alene at se på effekt, men også er omhyggelig med at indsamle viden om bivirkninger- både de hyppigt forekommende og de sjældne men alvorlige. Såvel oral som vaginal anvendt Misoprostol er ikke-godkendte lægemidler. De har derfor ikke været igennem almindelige sikkerhedsforsøg, og der er ikke et sufficient indberetningssystem for bivirkninger. Viden om sjældne og alvorlige bivirkninger er derfor sparsom.

Fagudvalget afviser at forholde sig til "spontant indberettede cases". Man skriver ydermere i baggrundsnotatet, at der ikke findes klinisk randomiserede undersøgelser, der har styrke til at undersøge dette (30.000 individer). Ser man i GRADES anbefalinger, løses dette problem med at finde større pro-eller retrospektive kohorteundersøgelser eller case-control studier. I et af de Cochrane review, som Fagudvalget bruger, understreges, at "*alternative research methods are necessary* [...]"(7). Fagudvalget beskriver ikke at de har foretaget en sådan søgning. Man vælger på trods af GRADE anbefalingerne "at vurdere sikkerheden på basis af de randomiserede undersøgelser, selvom det krævede patienttal ikke er opnået i disse" (s.4). Dette er jo det samme som at sige, at "vi ikke kan bruge de randomiserede studier, men vi gør det alligevel." Konsekvensen er, at der eksempelvis kun indgår 1 studie med 741 kvinder i vurderingen af alvorlig påvirkning af barnet (analyse 5.4). Dette er ikke et rimeligt grundlag for at anbefale et ikke-godkendt lægemiddel. Der kan i rapporten ikke findes tegn på, at Fagudvalget har taget forbehold for begrænsninger i datamateriale.

Ukritisk anvendelse af resultaterne fra Cochrane: Et generelt og stort problem er, at Fagudvalget ikke forholder sig til hvilke studier, der indgår i de forskellige analyser, men man kopierer direkte fra den anvendte metaanalyse. Ifølge Fagudvalget føder kvinder med vandafgang eksempelvis oftere inden for 24 timer, hvis de har fået oral Misoprostol (analyse 7.1). En nærlæsning af analysen afslører imidlertid, at der i denne subanalyse kun indgår 2 studier, som begge har anvendt Misoprostol i meget *højere* døgn-doser end dem, der anvendes i Danmark og Minprostin tilsvarende i *lavere* doser end normalt. Når man anvender studier med *højere* dosis, så får man selvfølgelig større effekt, men konklusionen, om at det er mere effektivt, bliver heraf ubrugelig i en dansk kontekst, hvor man ikke vil bruge så høje doser. Samme problematik med usammenlignelige studier genfindes i en række andre analyser.

Uterusruptur (bristet livmoder) er en alvorlig og potentiel livstruende bivirkning. Fagudvalget nævner, at der er få af disse i de inkluderede studier. Små studier som dem, der er inkluderet i den anvendte metaanalyse, vil sjældent bruge udfaldsmål, hvor udfaldet sjældent forekommer (uterusruptur). Små studier har ikke statistisk styrke til at måle sjældent forekomne udfald. Fraværet af uterusrupturer i Cochrane analysen siger således mere om forskningsmetodologiske overvejelser, og er således ikke data, hvorfra man kan ekstrapolere viden om forekomsten af uterusruptur. Viden om sjældent forekomne bivirkninger kan kun genereres gennem spontane indberetninger, case reports, case-control studier eller meget store kohorteundersøgelser.

Ingen forrang til godkendt medicin: Fagudvalgets anbefaler oral anvendt Misoprostol 25 mcg hver 2 time. Ud over dette peger Fagudvalget på 3 præparater, der "kan anvendes". Evidensen for de tre behandlings effekt og bivirkninger angives at være ens. Af disse er det ene godkendt (Minprostin), og de to andre er forskellige ikke-godkendte Misoprostol præparater.

Det undrer os, at man sidestiller 2 Misoprostol præparater (50 mcg oral og 25 mcg vaginalt) med det godkendte Minprostin. Hvis præparaterne er ligeværdige, hvorfor så ikke anbefale det godkendte Minprostin? Oven i købet anbefaler man 25 mcg vaginalt, der ikke kan købes i Danmark, fordi ingen sygehusapoteker ønsker at efterleve de krav til sikkerhed ved den magistrelle produktion, som Sundhedsstyrelsen har stillet.

2.4 Ingen evidens for ambulante hjemsendelser

Fagudvalget undersøger ud over igangsættelses præparater også sikkerheden ved ambulante igangsættelse og selvadministration af medicin. De finder ikke evidens for, at man kan hjemsende kvinder med oral Misoprostol til ambulante regi. Der henvises til 3 metaanalyser, der indeholder 3 små studier med i alt 105 kvinder inkluderet. Der er ingen henvisning til studier vedrørende kvinders præferencer og økonomi. WHO, Pfizer og producenten af Angusta advarer om ambulante brug. Disse advarsler er dog ikke omtalt i baggrundsnotatet, og konklusionen fra RADS er derfor overraskende:

"RADS finder ikke nok data til at kunne anbefale den ene fremgangsmåde frem for den anden. Et ambulante forløb kan overvejes, når fødsler skal igangsættes på grund af fx gestationsalder. Beslutningen om ambulante igangsættelse bør løbende revideres frem til fødslen er i gang [..]".
(Vejledning s.2).

Med udsagnet "den ene praksis frem for den anden" mener Fagudvalget formentlig, at afdelingerne kan sende kvinderne hjem ambulante eller ambulante hjem med selvadministration af Misoprostol. Det er bemærkelsesværdigt at Fagudvalget ikke er fremkommet med en entydig konklusion, men overlader beslutningen til ledelsen på de enkelte obstetriske afdelinger. Den manglende evidens burde imidlertid ifølge GRADE's standardiserede rekommandationer lyde således: *Fagudvalget/RADS rekommanderer ikke, at kvinder kan igangsættes i ambulante regi.* Det giver ikke meget mening at gennemføre evidens-baserede GRADE-analyser, når man ikke vil tage konsekvensen af dem (6).

3.0 Det legale grundlag for anvendelsen af Misoprostol

Vi har nu fremlagt en række mangler ved det evidensbaserede grundlag. I det følgende vil vi se lidt nærmere på det legale grundlag, der ikke får meget opmærksomhed i baggrundsnotatet.

Amgros I/S anmodede som sekretariat for Rådet for Dyr Sygehusmedicin (RADS) i 2011 Kammeradvokaten om at undersøge ”de retslige forhold, der knytter sig til RADS behandlingsvejledninger, der retter sig mod det danske sygehusvæsen, og vedrører brugen af lægemidler, der anvendes uden for de indikationer, der er beskrevet i produktresumeeet.”(4) Kammeradvokatens rapport er ikke nævnt i Fagudvalgets behandlingsvejledning. Behandlingsvejledningen anbefaler magistrelt fremstillet Misoprostol som et af alternativerne til Angusta. Denne anbefaling gør umiddelbart Kammeradvokatens rapport relevant, idet magistrelt Misoprostol produceres på baggrund af det godkendte lægemiddel Cytotec, og det ligger derfor klart inden for det genstandsområde, som Kammeradvokaten undersøger.

Hvilke lovmæssige krav der gælder for Angusta, dvs. det præparat som Fagudvalget anbefaler, er et åbent spørgsmål. Angusta er en ganske særlig case bl.a. fordi, der ikke foreligger et produktresumé. Manglen på et produktresumé er bl.a. en konsekvens af, at Angusta ikke er godkendt i Danmark eller andre Europæiske lande. Angusta adskiller sig fra godkendte lægemidler, der anvendes off-label, idet disse er godkendte lægemidler. Det væsentlige er imidlertid, at Angusta ikke er godkendt hverken i Danmark eller andre Europæiske lande, og der er ikke foretaget specifikke undersøgelser af lægemidlets sikkerhed og effektivitet. Angusta har mindst et væsentligt fælles træk med traditionelle off-label lægemidler: begge typer er ikke-godkendt lægemidler, men der er også afgørende forskelligheder – blandt andet at krav til og overvågning af produktionen er særlig udfordret, når lægemidlet produceres under forhold, der ikke svarer til Europæiske lægemiddelstandard.

Off-label problematik udelades: Kammeradvokatens analyse undersøger grundlaget for, at tilbyde patienter lægemidler, der anvendes off-label. Kammeradvokaten beskriver en række krav, der skal opfyldes; herunder at off-label kun må anvendes med *skærpet informationspligt* på *enkeltindivider* og *patienten har krav på at blive oplyst, om der foreligger behandlinger godkendt til behandling*. I dette tilfælde findes et ligeværdigt godkendt alternativ Minprostin. Fagudvalget i RADS beskriver ikke, hvordan de har arbejdet med disse aspekter. Disse overvejelser er også fraværende i rapporten. I lyset af, at det er RADS, der har bedt Kammeradvokaten om at analysere det legale grundlag for off-label brug, undrer vi os over, at RADS ikke har stillet krav til Fagudvalget

vedrørende prostaglandiner på dette område. Fagudvalget blev nedsat efter en længere offentlig debat om sikkerheden ved Misoprostol og ikke-godkendte lægemidler.

På et møde afholdt i Sundhedsstyrelsen den 30. januar 2105, dvs. måneder efter RADS-rapportens offentliggørelse, blev det bekræftet, at Fagudvalget i deres arbejde ikke har skelnet mellem godkendte og ikke-godkendte lægemidler. Med Kammeradvokatens rapport for øje, er det bemærkelsesværdigt, at Fagudvalget og RADS har forholdt sig så overfladisk til bivirkningsproblematikken og til problematikker, der relaterer sig til Angusta's legale status.

Udleveringstilladelser: Fagudvalgets anbefaling forudsætter, at de obstetriske afdelinger har en udleveringstilladelse fra Sundhedsstyrelsen. Udleveringstilladelser opfattes, omend fejlagtigt af nogle obstetrikere og jordemødre, som en slags godkendelse af Angusta. Ifølge danske obstetrikernes faglige selskab DSOG¹ er Angusta's status helt central. DSOG skriver i deres guideline, at "[...] betegnelsen 'off label' er derfor ikke længere korrekt, idet dette betegner anvendelse udenfor godkendt indikationsområde." (8 side 24). DSOG har haft en ganske afgørende stemme i Fagudvalget, idet den bestod af syv obstetrikere, en jordemoder og en Cand. Pharm.

Argumentet om Angusta's manglende off-label status er populær. Betegnelsen off-label er retorisk forstyrrende, det minder sundhedspersonale og brugere om, at magistral Misoprostol / Angusta ikke er som de fleste (godkendte) lægemidler. Kombinationen udleveringstilladelse+ Sundhedsstyrelse giver langt bedre konnotationer.

Det er muligt, at DSOG har identificeret et hul i dansk lovgivning, hvilket vi kan ikke vurdere. Det bør imidlertid ikke være op til den enkelte sundhedsprofessionelle eller et enkelte lægefaglige selskab (DSOG) at afgøre hvilken status ikke godkendte lægemidler i forskellige former har. Spørgsmålet er komplekst, situationen med Angusta burde være uddybet i baggrundsnotatet og Kammeradvokaten burde have været konsulteret. Vi forstår ikke, at dette vigtige spørgsmål ikke er rejst af Sundhedsstyrelsen eller RADS' overordnede ledelse, idet lægemidlets status har relevans både for lægemiddelsikkerhed, men også i forhold til patientrettigheder f.eks. lægemiddelskade-erstatninger.

Kan fødeafdelinger bruge det godkendte lægemiddel? Kan fødeafdelinger vælge at bruge et godkendt lægemiddel f.eks. Minprostin når RADS anbefaler Angusta? Hvilken beslutningsmyndighed har den enkelte læge, der arbejder i en afdeling, der anvender Angusta? Kammeradvokaten har en længere redegørelse om forholdet mellem den enkelte læges fagansvar

¹ Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

og retningslinjer udstedt af RADS. Samlet vurderer Kammeradvokaten "[..] at det efter omstændighederne kan være berettiget, at en region lader det få ansættelsesretlige konsekvenser for en sygehuslæge, hvis denne - uden at have en faglig begrundelse - nægter at følge en af RADS udarbejdet behandlingsvejledning med rekommandationer" (4)28). Kammeradvokaten diskuterer ikke om dette også gælder ikke godkendte lægemidler uden produktresumé jvf. Angusta. Umiddelbart understreger Kammeradvokatens vurdering, at anbefalingen fra RADS bør overvejes nøje.

4.0 Patientrettigheder

Skærpet informationspligt: Ifølge Kammeradvokaten er der skærpet informationspligt ved brug af ikke-godkendt medicin. Dette gælder også oplysninger om bivirkninger. Fagudvalgets forslag til patientinformation (Behandlingsvejledningens bilag 1) nævner kun to obstetriske bivirkninger, dvs. langt færre end der er beskrevet i faglitteraturen og i oplysningssedlen i Angustapakken. I patientinformationen står: *"Der er desuden en meget lille risiko for, at livmoderen reagerer kraftigt på igangsættelsesmedicinen med voldsomme eller hyppige veer, så livmoderen brister. Denne risiko er mindre end 1:10.000"* (Baggrundsnotatets Bilag 1). Incidensen for uterusruptur angives til 1:10.000. Rapporten angiver ingen reference. Vi overvejer, om forfatterne har anvendt tallet fra det godkendte præparat Minprostin, hvor incidensen netop opgives til 1: 10.000, idet omfanget af uterusrupturer ved Angusta ikke er kendt. Incidens for hyperstimulation er heller ikke angivet til trods for, at det er den hyppigst forekommende risiko ved igangsættelsesmidler. I de studier Fagudvalget anvender, opgives incidensen til at ligge mellem 1 % - 9 %. Yderligere angiver producenten af Angusta under "occasional" obstetriske bivirkninger en række bivirkninger, der ikke er nævnt i Fagudvalgets rapport f.eks. unormal uterin aktivitet (unormal styrke, varighed og frekvens) med eller uden hjertelydsforandringer, for tidlig løsning af moderkagen, amnionitis, lungeemboli og vaginal blødning (oversat fra Angusta's oplysningsseddel).

Den fattige beskrivelse af Misoprostol's mulige bivirkninger i patientinformationen er bemærkelsesværdig, ikke kun fordi der er udvidet informationspligt, men fordi denne viden også er helt central for patientsikkerheden. Kvinder har brug for viden om bivirkninger, ikke mindst de kvinder, der selvadministrerer medicinen i hjemmet. Der er beskrevet langt flere bivirkninger til Misoprostol end dem, der nævnes i baggrundsnotatet og i patientinformationen.

Hvis et *informeret samtykke* skal give mening, så er udtømmende information om effekt, bivirkninger og alternative metoder helt central. Skal kvinder, der afslår at blive behandlet med ikke godkendt lægemiddel, have tilbudt et alternativ? I RADSnotatet diskuteres denne problemstilling

ikke. Vi ved, at der er danske fødeafdelinger, hvor der ikke er adgang til det godkendte præparat Minprostin. Hvordan forestiller Fagudvalget sig, at patienters ret til at undsige sig behandling med Angusta kan imødekommes i den daglige praksis på en afdeling, der ikke har Minprostin? Nogle afdelinger anvender ballonkateter, men denne metode er ikke brugbar ved meget umodne vaginale forhold, og får kvinden valget mellem et kejsersnit og Angusta, så vil ganske mange formentlig føle sig nødsaget til at acceptere Angusta.

Massefremstilling: Kammeradvokaten understreger, med en henvisning til forarbejdet til Lægemiddelloven, at "det er et grundlæggende princip i lægemiddellovgivningen, at der kun kan markedsføres lægemidler såfremt myndighederne har foretaget en vurdering af lægemidlernes kvalitet, sikkerhed og effekt" og "[d]et har ikke været hensigten med adgangen til fremstilling af magistrale lægemidler efter lægeordination, at der skulle ske en massefremstilling af ikke-godkendte lægemidler, når der samtidig har været industrifremstillede godkendte lægemidler til behandlingen af den pågældende sygdom." (4). Det afgørende her er lægemiddelsikkerhed. Det bemærkes at udgangspunktet er behandling med godkendte lægemidler og at magistrale lægemidler kun skal fremstilles, når der er en *mangeltilstand*. Spørgsmålet er om det, at Sundhedsstyrelsen med rund hånd har godkendt udleveringstilladelser til Angusta, ikke udfordrer ånden i lægemiddelloven? Hvilken betydning vurderer Kammeradvokaten, at det manglende produktresumé vil have f.eks. i klagesager og i sager om lægemiddelerstatning? Disse spørgsmål bør behandles af Kammeradvokaten.

Fagudvalget begrundede deres valg af Angusta således: "*det er i den konkrete situation nødvendigt at træffe et valg mellem den bedste behandling af den fødende og de regulatoriske hensyn. Her har RADS valgt at lade hensynet til de fødende være tungestvejende.*" (Behandlingsvejledningen s.13). Påstanden er overraskende, idet godkendelse af lægemidler er tæt forbundet med lægemiddelsikkerhed og patientrettigheder og dermed også kvindernes interesse.

Indikationsområdet udvides: Fagudvalget vælger yderligere at *udvide* indikationsområdet for Angusta til at *inkludere* kvinder, hvor der faktisk ikke findes evidens for, at Misoprostol er en fordel. Fagudvalget referer til, at en andel kvinder, der ikke har vandafgang og med favorabel cervix² vil få signifikant flere hyperstimulationer (der kan medføre iltmangel hos barnet) ved at anvendelse af Misoprostol.

Beslutningen fra Fagudvalget om at behandle denne gruppe bryder afgørende med hidtidig god praksis omkring off-label brug. Kammeradvokaten anbefaler f.eks. at, "[...] behandlings-

² Hvilket betyder, at livmoderhalsen ikke er afkortet og dermed virker kroppen generelt mindre parat til at reagere på igangsættelsespræparater.

vejledningens anbefaling af et lægemiddels anvendelse uden for dets godkendte indikation bør være **nøje afgrænset**, så omfanget af anbefalingen står klart for de fagfolk, der læser behandlingsvejledningen." (vores fremhævning) (4). Denne anbefaling læser vi som en understregning af, at off-label behandling skal være *begrundet* i, at interventionen er til gavn for den specifikke patientgruppe. Det er derfor tvivlsomt, om indikationsområdet kan udvides med henvisning til forhold, der ikke omhandler den *specifikke* patientgruppe.

Fagudvalget begrundet sin anvendelse af oral Misoprostol til alle kvinder uanset, om de må få forventet fordel eller ej med, at der er "øget risiko for utilsigtede hændelser ved brug af 2 forskellige præparater til samme indikation" og at Minprostin "skal opbevares på køl" (baggrundsnotat s.15). Styrken af Fagudvalgets argument synes svagt, eftersom en utilsigtet hændelse ved forkert medicingivning her ville være, at patienten blev behandlet med et godkendt lægemiddel (Minprostin)(!). I øvrigt er køleskabe alligevel tilgængelige på alle fødegange.

Ovenstående argumentation og anbefaling rejser en række spørgsmål til patientrettigheder i forbindelse med brug af ikke godkendte lægemidler. Når en patient tilbydes et *ikke* godkendt præparat, skal dette så ikke netop begrundes i denne *specifikke* patients behov? Og skal godkendte lægemidler ikke generelt have forrang? Hvis dette ikke er tilfældet, har de kvinder, der behandles med ikke godkendt præparat ret til at blive informeret om, at der findes et godkendt lægemiddel, der er mere eller lige så hensigtsmæssigt?

Hvilke rettigheder har disse patienter, hvis de ikke ønsker at blive behandlet med Angusta? Er en sådan anbefaling overhovedet lovlig?

Spørgsmål som disse er aktuelle og relevante i klinisk praksis, men Fagudvalget diskuterer *ikke* det lovmæssige grundlag for at behandle patientgrupper med ikke godkendt medicin, hvor der er *manglende* evidens for positiv effekt, og hvor den godkendte medicin er mere fordelagtigt eller ens mht. virkning. RADS har ved publiceringen af Fagudvalgets rapport accepteret at Fagudvalget ikke har berørt disse vigtige spørgsmål, og de har dermed undladt at gøre de fagprofessionelle opmærksom på problemstikker og patientrettigheder, der knytter sig til brug af ikke godkendte lægemidler.

5.0 Udeladelser, fejl og optimistisk brug af kilder

Vi har tidligere understreget, at rapporten er selektiv i forhold til kilder, jævnfør, at vi har nævnt en række relevante kilder som ikke er inkluderet i Fagudvalgets analyse. Der er imidlertid flere oplagte kilder, der *ikke* anvendes eller kilder, der anvendes vel optimistisk.

Optimistisk brug af WHO-rapport: Fagudvalget konkluderer, at: "*RADS finder det veldokumenteret, at misoprostol som tablet har en forbedret effekt og sikkerhed i forhold til*

alternativerne [...] RADS bestyrkes i sin opfattelse af WHO's anbefaling af oral misoprostol til igangsættelse af fødsler fra 2011." Fagudvalget undlader imidlertid at nævne helt relevante forudsætninger for og begrænsninger ved WHO anbefalingen. WHO skriver, at "The primary goal of the present guidelines is to improve the quality of care and outcomes for pregnant women undergoing induction of labour in **under-resourced settings**" (vores fremhævning) (9). WHO anbefaling er således ikke relevant for Danmark.

De mange igangsættelser udgør en stor udfordring for de obstetriske afdelinger, og RADS notatet åbner op for, at kvinder kan administrere Augusta i hjemmet. I RADS notatet nævnes det imidlertid ikke, at WHO forudsætter at "Outpatient induction of labour is not recommended for improving birth outcomes. Women receiving oxytocin, **misoprostol** or other prostaglandins **should never be left unattended.**" (vores fremhævning)(9). Ekspertgruppen henter de argumenter hos WHO, som er opportune for deres konklusion, men udelader de argumenter, der sætter kritiske spørgsmålstejn ved den etablerede danske praksis.

Ingen farmokinetik på fødende: Rapporten henviser til en række farmakologiske studier. Et enkelt af disse studier omhandler Misoprostol brugt efter fødslen (9); flere er udført på små grupper af gravide i den tidlige graviditet (10,11,13,14) og enkelte på ikke gravide (12). Ingen af studierne er udført på gravide til termin. Studiernes begrænsning diskuteres ikke af Fagudvalget. Det er bemærkelsesværdigt, idet livmoderens følsomhed for prostaglandin tiltager i graviditetens afslutning. Også optagelsen fra mavesækken er formentligt nedsat hos gravide og fødende.

Fejl i studiehåndtering: De studier, Fagudvalget har fundet ved håndøgning vurderes efter *andre* kriterier end de kriterier, der er anvendt i de inkluderede metaanalyser fra Cochrane databasen. Fagudvalget *ekskluderer* nogle af de håndøgte studier pga. manglende sammenlignelighed med danske forhold, mens studier fra Cochrane analysen *bibeholdes* på trods af deres manglende sammenlignelighed med danske forhold. Der indgår f.eks. lavkvalitetsstudier fra Zimbabwe i Fagudvalgets analyser.

Optimistisk kildebrug: I baggrundsnotatet henvises til et studie, der konkluderer, at ambulante igangsættelse kan være et relevant valg ud fra den fødendes perspektiv. Denne kilde (kilde 29) benævnes som et dansk kvalitativt studie, men viser sig at være et *bachelorprojekt* fra Jordemoderuddannelsen ved UCN Ålborg. Bortset fra bachelorprojektets attraktive konklusion, er det svært at forstå, hvorfor det har relevans. I projektet diskuteres risikokommunikation på et basalt niveau, og det indeholder *ingen* selvstændig empiri, dvs. danske kvinders oplevelser er ikke undersøgt.

På side 2 i behandlingsvejledningen henvises der til, at tal fra et nationalt kohortestudie sandsynliggør, at risikoen for periantal fosterdød er nedsat. Studiet er publiceret i august 2014, og formanden for RADS Fagudvalget er med i forfattergruppen. Studiet har ikke specifikt beskæftiget sig med prostaglandinproblematikken, og Augusta var ikke i brug da studiets data blev indsamlet.

Fejl læsning: Fagudvalget henviser til et mindre studie med et meget højt antal børn med alvorlig morbiditet (sygelighed). Her er 8 ud af 80 børn i Dinoprostol gruppen (generisk navn for Misoprostin) og 1 ud af 80 børn i oral Misoprostolgruppen alvorligt påvirkede ved fødslen. Resultatet er ikke signifikant, men omtalen af de mange syge børn giver alligevel læserne en fornemmelse af, at Misoprostol er mere sikkert end Dinoprostol. En nærlæsning af Cochranereviewet afslører imidlertid, at resultaterne faktisk er til fordel for Dinoprostol, idet Fagudvalget har byttet rundt på resultaterne (5). Der har imidlertid ikke været muligt at genfinde tallene fra Cochraneanalysen i den reference (kilde 24), der henvises til. Selvom Cochraneanalyser har stor autoritet, så forekommer der fejl. Det havde derfor været hensigtsmæssigt, hvis Fagudvalget havde arbejdet med primær kilderne fremfor at kopiere Cochranereviewet.

Udeladelse af eneste danske undersøgelse: Det forekommer relevant, at RADS havde kommenteret det eneste større nyere danske studie fra 2013. Studiet er et retrospektivt studie, der undersøger 1.645 fødsler igangsat med hhv. Misoprostin og Misoprostol vaginalt. Forfatterne konkluderer, at Misoprostol er mindre effektivt og de finder ingen forskel i antal kejsersnit (10).

6.0 Det særlige ved at anbefale magistrale/ikke godkendte lægemidler forbigås i notatet.

Fagudvalget beslutning om at afvise spontant indrapporterede bivirkninger og case reports som grundlag for viden er yderst bemærkelsesværdig. På et møde i Sundhedsstyrelsen 30. januar 2015 bekræftede repræsentanter for Fagudvalget, at man har undladt at forholde sig til, at Misoprostol ikke er godkendt og at man har behandlet alle inkluderede lægemidler i analysen, som om de var godkendt.

Spontant indberettede bivirkninger er fundamentet i postmarketing surveillance. Uden postmarketing surveillance får man ingen viden om overraskende, ukendte, sjældne og alvorlige bivirkninger. Fagudvalget skriver, at "Registrerede lægemidler er underlagt et system til

indrapportering og vurdering af bivirkninger, samt forpligtelser om offentliggørelse heraf” (1, side 14). Fagudvalget undlader imidlertid en beskrivelse af, at systemet har mangler i forhold til at monitorere bivirkninger til *ikke* godkendt medicin, herunder Misoprostol. Denne problematik fremlagde vi for RADS i maj 2014. Vores pointe med at fremlægge indberetningssystemet var netop at henlede Fagudvalgets opmærksomhed på, at der er alvorlige brister ved indberetningssystemet, idet der i mange lande ikke kan indberettes bivirkninger til ikke-godkendte lægemidler. Endvidere sker der ingen opsamling i EMA³ fordi Angusta ikke er registeret i Europa. Dermed er Fagudvalgets prioriteringer vanskelig at forstå.

Fagudvalget viser med dette eksempel manglende forståelse af betydningen af monitorering af sjældne bivirkninger og de overser fuldstændig, at den *manglende* indberetning af bivirkninger også er et argument *imod* rutinemæssig brug af Angusta og magistrale produkter.

7.0 Behandlingsvejledningens konklusion

Fagudvalgets konklusion er bemærkelsesværdig. Fagudvalget anbefaler et *ikke godkendt* lægemiddel (Angusta), når der findes et *godkendt* lægemiddel på markedet (Minprostine) ikke mindst fordi, evidensen bag konklusionerne er svage, og effekten er ganske lille eller muligvis ikke eksisterende. Det er ligeledes bemærkelsesværdigt, at Fagudvalget anbefaler magistrelt fremstillet Misoprostol som alternativ, uden at nævne, at den magistrale produktion af Misoprostol er ophørt i Danmark.

I konklusionen nævnes sikkerhedsaspektet overfladisk, og man henviser til, at der ikke er dokumenteret sikkerhedsbrister i vestlige lande. Man undlader imidlertid at forholde sig til, at den manglende dokumentation af sikkerhedsproblematikker i vestlige lande måske skyldes, at en række lande ikke har et system, der tillader indberetning af alvorlige bivirkninger ved off-label brug. Dette var jo f.eks. tilfældet da Misoprostol blev taget i brug i Danmark ved årtusindskiftet og med et system, der først nu er ved at komme på plads. Der er med en nylig lovgivning med ændret bivirkningsdefinition kommet et større fokus på off label-brugen af medicin, sikkerheden og overvågningen af den (11). Et system til indberetning af bivirkninger til off-label medicin blev først iværksat efter en pressedebat om Misoprostol i 2004 (12). Vi vurderer, baseret på de henvendelser vi får, at der fortsat sker underrapportering af bivirkninger.

³ European Medicines Agency

8.0 Konklusion

Fagudvalget har ikke fremlagt en overbevisende argumentation for deres anbefaling. Behandlingsvejledningens baggrundsnotat mangler transparens, og Fagudvalget har ikke afgivet en rekommandation. Vi finder det meget usandsynligt, at en velgennemført GRADE analyse vil fastholde Fagudvalgets konklusion om "Moderat evidens". Nedgraderes dette niveau, så har vi "lav evidens", et grundlag, der næppe kan begrunde brug af *ikke* godkendt medicin.

Dette skred i brug af ikke godkendte lægemidler nødvendiggør, at grundlaget for ibrugtagning får en kritisk gennemgang, f.eks. bør krav til en sådan analyse ekspliciteres. Vi finder det bemærkelsesværdigt, at hverken RADS' ledelse eller Sundhedsstyrelsen har stillet krav til Fagudvalget eller har skredet ind, da Fagudvalgets rapport blev offentliggjort.

Den omfattende brug af *ikke* godkendte lægemidler på danske fødegange rejser en mængde uafklarede spørgsmål vedr. lægemiddelsikkerhed og patientrettigheder. Det bør ikke være overladt til den enkelte læge/fødeafdeling/faglige selskab selv at tage stilling til disse spørgsmål. Vi anbefaler, at de juridiske spørgsmål sendes til Kammeradvokaten og vi anbefaler, at der inddrages eksperter på videnskabelig metode med henblik på en kritisk gennemgang af dokumentationen for Fagudvalgets anbefaling.

Vores kritiske analyse tager udgangspunkt i Fagudvalgets anbefaling og baggrundsnotat, vores analyse peger imidlertid også på mere generelle problemer i RADS arbejdsmetode, bl.a. det, at Fagudvalgene selv bedømmer deres arbejde. F.eks. er der ikke krav om en høringsrunde. Vi opfordrer til, at der iværksættes en kritisk gennemgang af RADS arbejdsgange.

Misoprostol er det primære igangsættelsesmiddel på de fleste danske fødegange. En præcisering og vurdering af den foreslåede patientinformation kan derfor ikke afvente et længere udredningsarbejde. Lovligheden af den anvendte patientinformation bør afklares inden for ganske kort tid, og de involverede sundhedsprofessionelle bør informeres om de regler, der gælder.

9.0 Referencer

- (1) Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for prostaglandiner til igangsættelse af fødsler ; Baggrundsnotat for prostaglandiner til igangsættelse af fødsler. 2014.
- (2) Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning for prostaglandiner til igangsættelse af fødsler. 2014.
- (3) Statens Serum Institut. Fødselsregister. 2013; Available at: <http://www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Registre/Fodselsregister.aspx>. Accessed 11/26, 2013.
- (4) Kammeradvokaten Advokatfirmaet Poul Schmith. Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin: Anbefalinger af anvendelse af lægemidler uden for deres godkendte indikation. 1 nov. 2011.
- (5) Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2014 Jun 13;6:CD001338.
- (6) Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Rammenotat; Anvendelse af GRADE i RADS Fagudvalg. 2012.
- (7) Alfirevic Z, Weeks A. Oral Misoprostol for induction of labour. The Cochrane Library 2010(1).
- (8) Abbas, S, Bjørn AB, Helming Rea. Igangsættelse af fødsel. 2013.
- (9) WHO. WHO recommendations for induction of labour. 2011.
- (10) Petersen JF, Bergholt T, Lokkegaard EC. Safe induction of labour with low-dose misoprostol, but less effective than the conventional dinoprostone regimen. Dan Med J 2013 Sep;60(9):A4706.
- (11) Sundhedsstyrelsen. Overvågning ved sikkerheds af off-label brug af medicin i Danmark. 2015.
- (12) Indenrigs- og Sundhedsministeriet. Bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m . 2005.