

ADMINISTRATIV FARMAKOLOGI

Jens Schou

Revideret af Kim Dalhoff

Markedsføring af lægemidler

Detailforhandlingen af lægemidler er som hovedregel forbeholdt apotekere. Omfanget kan belyses ved, at apoteksomsætningen (inklusive moms og recepturafgift) i 1997 var 7.853 millioner kroner, hvoraf receptmedicin udgjorde 6.537 og håndkøbssalg ved frihandelsvarer 1.317 millioner kroner. Den årlige medicinudgift pr. indbygger i Danmark er således et meget anseeligt beløb og det kan derfor ikke undre, at der såvel i befolkningen som politisk er betydelig interesse for den sociale finansiering af befolkningens medicinforbrug af lægemidler i ly af tilskudsordninger.

Farmaceutiske specialiteter

Farmaceutiske specialiteter defineres ifølge lægemiddeloven (1976) som lægemidler, der er bestemt til at forhandles og udleveres til forbrugeren i fremstillers originale pakning under et af fremstillers valgt "navn". De kan kun forhandles i de lægemiddelformer, dosisstørrelser og pakningsstørrelser, som er godkendt af Lægemiddelstyrelsen i forbindelse med optagelsen i Lægemiddelstyrelsens specialitetsregister.

Ansøgning om markedsføringstilladelse indsendes til Lægemiddelstyrelsens specialregister og på grundlag heraf afgiver **Registreringsnævnet** indstilling til Lægemiddelstyrelsen om farmaceutiske specialiteters optagelse i (og sletning af) specialitetsregisteret. Nævnsmedlemmerne er uafhængige specialister, som repræsenterer intern medicin, almen medicin, veterinærmedicin, klinisk farmakologi, farmaci, farmakologi og toksikologi. De må ikke være økonomisk interesserede i nogen virksomhed, som fremstiller, importerer eller forhandler lægemidler. Samme bestemmelse gælder for medlemmerne af de øvrige lægemiddelnævn. Sekretariatsvirksomheden varetages af Lægemiddelstyrelsens medicinske afdeling, foruden af en række deltidsansatte lægelige sekretærer, fortrinsvis intern medicinere og kliniske farmakologer i uddannelse.

Ansøgningsmaterialet vedrørende farmaceutiske specialiteter er ofte meget omfattende vejende af størrelsesordenen 20-100 kg, når det drejer sig om lægemiddelstoffer, som ikke tidligere er forekommet i registrerede lægemidler. Sådanne helt originale nye lægemidler fremkommer dog relativt sjældent. Langt hyppigere drejer ansøgningerne sig om **synonympræparater**, altså præparater med et aktivt indholdsstof, som allerede findes i en eller flere tidligere registrerede farmaceutiske specialiteter, eller om **analogpræparater**, hvor der kun er sket ubetydelige ændringer i det aktive lægemiddelstofs molekyle i forhold til et allerede markedsført lægemiddel. Såvel synonympræparater som analogpræparater repræsenterer det, der omtales som "me too-præparater" - hvad den ene har, vil den anden også gerne profitere på. For synonym- og til en vis grad for analogpræparaterne kan ansøgningsmaterialet være noget mere begrænset end for egentlige originalpræparater, idet biotilgængelighedsforholdene i forhold til allerede markedsførte synonympræparater er det vigtigste i førstnævnte tilfælde.

Registreringsansøgninger

Lægemiddeloven stiller en række betingelser, som skal være opfyldt for registrering af et lægemiddel som en farmaceutisk specialitet:

1. Den skal være fremstillet i en virksomhed, som, råder over fornøden faglig kundskab (almindeligvis farmaceutisk fagkundskab), og hvis indretning og drift anses at sikre betryggende fremstilling.
2. Den skal være af tilfredsstillende beskaffenhed og skal i sammenligning med allerede godkendte specialiteter være hensigtsmæssig i sundhedsmæssig henseende.
3. Den må ikke ved normal anvendelse medføre bivirkninger, der står i misforhold til den tilsigtede virkning eller frembyder fare af sundhedsmæssig art.

4. Det farmaceutiske, farmakologiske, toksikologiske og kliniske arbejde skal være således oplyst og dokumenteret, at det må anses for rimeligt og forsvarligt, at varen frigives til anvendelse i overensstemmelse med de i ansøgningen anførte indikationer.
5. Den øgede sundhedsmæssige risiko, der måtte foreligge, hvis den farmaceutiske specialitet indeholder flere aktive bestanddele, skal dokumenteres at være uvæsentlig i forhold til den terapeutiske værdi, som kombinationspræparatet frembyder.

Navngivning af farmaceutiske specialiteter

En farmaceutisk specialitet skal forhandles og udleveres under et af Lægemiddelstyrelsen godkendt navn, som efter ansøgerens valg enten kan være et særnavn eller et af Lægemiddelstyrelsen fastsat fællesnavn med tilføjelsen af registreringsindehaverens firmanavn eller mærke. Registreringen af en farmaceutisk specialitet er gyldig i 5 år. Den kan forlænges med 5 år ad gangen, når registreringsindehaveren ansøger herom inden 3 måneder før tilladelsens udløb. Lægemiddelstyrelsen kan, når særlige omstændigheder gør det påkrævet, knytte betingelser til registreringen. Der findes eksempelvis en række nukleotide stoffer, for hvilke de markedsførte specialiteters registrering er klausuleret og begrænset til anvendelse (udlevering) til hospitaler, klinikker og lignende institutioner. Registrationsperioden kan også fastsættes kortere end 5 år, og man kan meddele, at genregistrering vil blive gjort betinget af en forelæggelse af de indhøstede kliniske erfaringer med præparatet.

Lægemiddelinformation

Lægemiddeloven forbyder direkte eller indirekte at reklamere for enhver vare som værende virksom, lindrende eller forebyggende mod sygdomme eller sygdomssymptomer. Der er direkte forbud mod reklamering for lægemidler ved filmreklamer, skilte, plakater, lysreklamer, i offentlige befordringsmidler og i offentlige lokaler. Reklamering for lægemidler i pressen er kun tilladt, når reklamens form og indhold er godkendt af Lægemiddelstyrelsen. De stærkt begrænsede reklamebestemmelser gælder imidlertid ikke, når reklameringen udelukkende sker direkte overfor læger, tandlæger, dyrlæger eller farmaceuter eller i de for disse bestemte fagblade. Samme regel praktiseres for fagblade og publikationer for de tilsvarende studerende.

Lægemiddelområdets administration

Lægemiddelområdet sorteres administrativt under Sundhedsministeriet, og Sundhedsministeren har beføjelse til at fratage læger ordinationsretten, såfremt euforiserende (kopieringspligtige) lægemidler ordineres til eget misbrug. Under ministeriet fungerer Lægemiddelstyrelsen som har Lægemiddeldirektøren som chef. Lægemiddelstyrelsen er opdelt i en række underafdelinger som hver varetager forskellige funktioner herunder sekretariatsfunktion for Bivirkningsnævnet og Registreringsnævnet. Medicinsk afdeling foretager safety-efficacy vurdering af humane og veterinære lægemidler, klinisk afprøvninger, sikkerhedsovervågning af lægemidler, fremsender udleveringstilladelser og er præklinisk og toksikologisk ekspertområde. Projektledelsen tager sig af koordination og resursestyring samt registrering af naturlægemidler, vitamin- og mineralpræparater. Herudover råder Lægemiddelstyrelsen over et laboratorium som primært foretager den farmaceutiske lægemiddelvurdering af nye lægemidler og endelig en juridisk og statistisk afdeling samt en inspektionsafdeling som fører kontrol med apoteker, sygehusapoteker og medicinproducenter (fx. overholdelse af GMP, GCP og GLP).

Bivirkningsnævnet

Sygdom induceret af et lægemiddel (bivirkning) opdages ofte hurtigt ved almindelige kliniske observationer, når bivirkningen (sygdommen) er dramatisk og kommer umiddelbart i tilslutning til medicinindtagelsen (fx. anafylaktisk shock efter penicillin). Hvis et lægemiddel hyppigt giver sådan sygdom opdages den ofte allerede inden registrering – hvis den kommer sjældent opdages den ofte først i postmarketing perioden når lægemidlet har været anvendt i længere tid. Chancen for at opdage lægemiddel induceret sygdom afhænger af to faktorer – dels risikoen for at udvikle sygdom når man indtager lægemidlet, og dels risikoen for at udvikle sygdom uden indtagelse af lægemidlet (base-line

risiko). Hvis den lægemiddel inducerede sygdom først udvikles efter uger, måneder eller år (lav risiko for sygdomsudvikling) og hvis sygdommen i øvrigt er hyppig (høj base-line risiko) kan sygdommen (bivirkningen) være vanskelig eller umulig at detektere.

Thalidomid tragedien i 1961, som bestod i, at man først ved den udbredte anvendelse af et nyt lægemiddel blev klar over en ny og hidtil ukendt bivirkning, nemlig den embryotoksiske effekt opstået ved moderens indtagelse af stoffet omkring 6-8 svangerskabsuge, medførte, at man i hele verden overvejede, hvorledes man i fremtiden kunne hindre katastrofer af lignende omfang. Dyreeksperimentelle toksicitetsundersøgelser vil aldrig kunne udelukke, at der ved human anvendelse kan forekomme bivirkninger, specielt af ikke tidligere kendt natur. Man kan heller ikke forvente, at de trods alt begrænsede kliniske materialer, der lægges til grund for registreringskriteriet, skal kunne sikre imod nye, sjældent forekommende bivirkninger af farlig karakter.

Ud fra sådanne overvejelser har man konkluderet, at katastrofer af større omfang kun vil kunne begrænses ved en omhyggelig registrering af alle bivirkninger, der forekommer ved den udbredte anvendelse af nye lægemidler i den første tid efter markedsføringen.

Gennem en sådan registrering, hvis resultater samles, behandles og bedømmes for så store befolkningsgrupper som muligt, vil man tidligt kunne spore nye bivirkninger og klarlægge hele bivirkningsmønsteret for nye præparater. I Danmark er en sådan registrering etableret i Bivirkningsnævnets regi, som har fungeret siden 1968.

Indberetningerne foretages af de behandlende læger på særlige, præfrankerede formularer med anførelse af patienters initialer og fødselsdato, diagnose og bivirkningens karakter samt den givne medikamentelle behandling. Af særlig interesse er indberetninger vedrørende nye lægemidler, som er bragt i handlen indenfor de sidste år. For disse bør alle sidevirkninger og overdoseringsbivirkninger indberettes. For andre lægemidler skal man ikke være afholdende med indberetning, og nævnet understreger, at alle bivirkninger af følgende karakter bør indberettes: livstruende eller dødeligt forløbende; forårsager uarbejdsdygtighed; medfører seponering af et lægemiddel; allergiske bivirkninger; skyldes lægemiddelinteraktion; medfødte misdannelser, hvor årsagssammenhæng med medicinindtagelse kan tænkes.

Lægemiddelrådets internationale relationer Farmaceutiske specialiteter og EU

I 1995 blev der oprettet et fælles europæisk agency (EMA) til at varetage autorisationen af lægemidler. EMA har til huse i London. Autorisation af nye lægemidler kan i Europa ske efter to procedurer – den centrale og den decentrale procedure. Den centrale procedure er obligatorisk for bioteknologiske produkter og kan derudover benyttes af virksomheder der ønsker at autorisere nye innovative produkter. Ansøgninger sendes direkte til EMA som indenfor 210 dage foretager en videnskabelig evaluering, hvis resultat fremsendes til EU kommissionen som udsteder den endelige markedsføring tilladelse gyldig i hele EU området. Den decentrale procedure kan benyttes til ansøgninger om autorisation af de fleste konventionel lægemidler og er baseret på en fælles godkendelse efter vurdering og godkendelse i et enkelt medlemsland. Hvis den oprindelige nationale autorisation ikke kan godkendes i de øvrige ansøgerlande tages sagen op og afgøres i EMA. Også ved den decentrale procedure udstedes den endelige markedsføringstilladelse af EU kommissionen. Udover de to fælles europæiske procedurer for autorisation af lægemidler kan hver enkelt medlemsland fortsat udstede rene nationale tilladelser.