

Langvarig forsyningssvikt av legemidler

- årsaker og tiltak

SAMMENDRAG

I denne artikkelen gjør vi rede for hvordan legemiddelmangel oppstår og hvordan Legemiddelverket arbeider for å forebygge legemiddelmangel og minske konsekvensene.

Legemiddelmangel synes å være et økende problem internasjonalt. Legemiddelmyndighetene i Europa og USA har trappet opp arbeidet med å forebygge legemiddelmangel. Når legemiddelmangel oppstår, kan en rekke ulike tiltak være med på å avhjelpe at pasientene blir lidende.

Statens legemiddelverk har en viktig rolle i Norge når det gjelder å forebygge og å motvirke følgene av legemiddelmangel – i samarbeid med andre aktører på legemiddelområdet. Legemiddelindustrien har plikt til å melde tilfeller av legemiddelmangel til Legemiddelverket snarest og senest innen to måneder før mangelen oppstår. Varslingen gjør det mulig å sette inn mottiltak på et så tidlig tidspunkt som mulig.

Mange tilfeller av legemiddelmangel skyldes forhold utenfor Norge – og bare internasjonalt samarbeid kan løse disse problemene på sikt. Når legemiddelmangel først har oppstått, er det viktig å avhjelpe mangel mest mulig effektivt i hvert enkelt land.

HOVEDBUDSKAP

Legemiddelmangel er et økende internasjonalt problem.

Internasjonalt samarbeid er viktig for å forebygge mangel på sikt.

Legemiddelverket kan bidra til å redusere konsekvensene av legemiddelmangel i Norge.

Et effektivt nasjonalt nettverk er viktig når mangelsituasjoner oppstår.

Ulrika Claesson og Steinar Madsen
Statens legemiddelverk, Oslo
E-post: ulrika.claesson@legemiddelverket.no

HVOR STORT ER PROBLEMET?

Legemiddelmangel synes å være et økende problem i Norge så vel som internasjonalt (1, 2). I Norge har antallet meldinger om legemiddelmangel og avregistreringer vist en økende tendens de siste årene (tabell 1).

LEGEMIDDELVERKETS ROLLE

Legemiddelmangel kan ha potensielt store konsekvenser og det er derfor viktig med samarbeid for å redusere de problemer som oppstår. Legemiddelverkets mål er at pasienter ikke skal bli alvorlig skadelidende på grunn av legemiddelmangel. Legemiddelverkets rolle i forsyningsviktsituasjoner er derfor å bidra til forutsigbarhet og finne alternative løsninger i samarbeid med de andre aktørene på legemiddelområdet.

Legemiddelprodusenter har plikt til å melde alle tilfeller av avbrudd i legemiddelforsyningen til Legemiddelverket. Meldeplikten ble innført i norsk lovgivning i 2010, men Legemiddelverket innførte en frivillig meldeordning allerede i 2005. Meldeplikten gjelder imidlertid kun for legemidler med norsk markedsførings-tillatelse. Melding om avbrudd i legemiddelforsyningen skal skje senest to

måneder før avbrytelse av markedsføringen eller så tidlig som mulig. De fleste legemiddelfirmaer overholder meldeplikten, men relativt ofte kommer meldingene senere enn ønskelig. Legemiddelverket håndterer ikke forsyningsproblemer for uregistrerte legemidler.

ÅRSAKER TIL LEGEMIDDELMANGEL

Forsyningssvikt kan oppstå av mange ulike grunner (3). Det er ofte sammensatte årsaker og vanskelig å peke ut én enkelt faktor. Årsaken kan skyldes internasjonale eller nasjonale forhold. Noen av årsakene bør være forutsigbare, mens andre er av mer akutt natur og uforutsigbare (tabell 2).

De vanligste årsakene til forsyningssvikt i Norge er etter Legemiddelverkets erfaring produksjonsvansker eller avregistreringer.

EKSEMPLER PÅ LEGEMIDDELMANGEL

De siste årene har vi hatt flere tilfeller av langvarig forsyningssvikt eller avregistrering av viktige legemidler. Disse situasjonene har medført bytte av legemiddel for store grupper av pasienter og endringer i rutiner på sykehus og apotek. Avregistrering av digitoksin-tabletter og overgang til digoksin innebar et forholdsvis komplisert skifte i behandling for mange pasienter som har behov for digitalisbehandling. Tilgangen på perifere muskelrelaksantia har vært mangelfull i både 2012 og 2013, noe som har forårsaket endring av rutiner for anestesi på sykehus. Varslet avregistrering av perfenazin depotpreparat ledet til stor usikkerhet rundt behandlingsalternativ for disse pasientene. Legemiddelverket publiserte i alle disse tilfellene, i samarbeid med fagmiljøet, råd til leger om hvordan skifte av behandling skulle håndteres (4–6). Når legene må ta i bruk legemidler de har liten erfaring med, øker

Tabell 1. Meldinger om legemiddelmangel og avregistreringer mottatt av Legemiddelverket.

År	Antall meldinger
2009	51
2010	44
2011	69
2012	116
2013	90

Tabell 2. Årsaker til legemiddelmangel.

Hovedgruppe	Årsaker
Uforutsigbare årsaker	<ul style="list-style-type: none"> • Råvaremangel, særlig et problem når flere produsenter benytter én kilde til råvareproduksjon eller hvis råvaren må gjennom en komplisert fremstillingsprosess • Naturkatastrofer, kan påvirke tilvirkning av legemidler gjennom plutselig skade på produksjonsanlegg (f.eks. brann, orkan, sabotasje, krig, ulykker) • Brudd på regelverk, «non-compliance» med Good Manufacturing Practice (GMP), kan resultere i trukket tilvirkningssertifikat og dermed stans i produksjon • Kvalitetssvikt i ferdigprodusert legemiddel, kan resultere i at batchen(e) må kasseres
Forutsigbare årsaker	<ul style="list-style-type: none"> • Stans i markedsføring eller avregistrering pga. liten etterspørsel / liten økonomisk vinst • Redusert produksjon pga. flytting av fabrikk eller endringer i produksjonslinjen • Sammenslåing av legemiddelfirmaer, kan resultere i avvikling av enkelte legemidler pga. nye strategier • Endringer i bruk av legemidler (sykdomsutbrudd, nye retningslinjer) • Nye legemidler, generika eller nye behandlingsalternativer kan medføre at produksjonen av eksisterende legemidler reduseres og «sårbarhet» i markedet kan oppstå • Anbud/avtaler på enkelte legemidler kan føre til en utsatt situasjon fordi mangel på alternativer kan oppstå • Paralleleksport og andre endringer i markedsforholdene

risikoen for feil. I forbindelse med skifte fra digitoksin til digoksin har Legemiddelverket fått meldinger om tilfeller med overdose og dødsfall.

TILTAK VED LEGEMIDDELMANGEL

Legemiddelverket har ett lite team bestående av farmasøyer og leger som har det daglige ansvaret for å følge opp meldinger om forsyningssvikt. Vi har i tillegg en intern faggruppe på tvers av avdelingene som kan kobles inn ved større saker. Legemiddelverket har også etablert et tett samarbeid med legemiddelkomiteen ved Oslo universitetssykehus (OUS) og Sykehusapoteket Oslo, Ullevål samt har god dialog med andre aktører som legemiddelgrossister, legemiddelprodusenter og Apotekforeningen. Dersom det er behov for å bruke legemidler fra beredskapslagrene eller ved mer alvorlige situasjoner, blir også Helsedirektoratet koblet inn.

Flesteparten av mangelsituasjoner på det norske markedet løses ved salg av utenlandske pakninger. Ofte kan legemiddelprodusenten skaffe pakninger beregnet på et annet marked som kan leveres som direkte erstatning for manglende norsk vare. Legemiddelverket må i slike tilfeller godkjenne salg av de utenlandske pakningene og vurderer i den forbindelse om det er påkrevd med ommerking eller ompakking med norsk pakningsvedlegg med hensyn til riktig håndtering og bruk av legemidlet. I tilfelle legemiddelprodusenten ikke kan skaffe

Tabell 3. Tiltak ved legemiddelmangel.

Helsemyndighetene	<ul style="list-style-type: none"> • Informasjon til leger, sykehus og apotek • Råd om alternativ behandling • Tillatelse til salg av utenlandske pakninger (uten søknad om spesielt godkjenningssritak) • Tillatelse til salg av legemidler uten markedsførings-tillatelse i Norge • Tillatelse til bytte eller substitusjon på apotek • Rasjonering av legemidler etter avtale med legemiddelfirma eller grossist • Refusjon for utenlandske pakninger • Refusjon for legemidler uten markedsføringstillatelse i Norge • Bruk av beredskapslagre
Legemiddelgrossister	<ul style="list-style-type: none"> • Finne leverandører og alternative legemidler • Ha oversikt over lagersituasjonen i Norge • Ha oversikt over forbruk og behov
Legemiddelprodusenter	<ul style="list-style-type: none"> • Varsle helsemyndighetene • Øke produksjonen • Løse produksjonsproblemer • Kvalitetssikring, etterleve myndighetspålegg
Apotek	<ul style="list-style-type: none"> • Informere pasienter • Stå for bytte eller substitusjon • Henvise pasienter til lege for alternativ behandling
Leger og sykehus	<ul style="list-style-type: none"> • Velge annen behandling, avvente behandling • Rasjonere legemiddel (sykehus) • Forbeholde legemiddel til pasienter med stort behov når alternativ behandling ikke finnes

erstatningspakninger, kan grossistene finne alternative leverandører i utlandet. I disse tilfellene selges de utenlandske pakningene enten via ordningen for spesielt godkjenningsfritak for uregistrerte legemidler eller etter vanlig resept etter tillatelse fra Legemiddelverket (unntak fra krav om markedsføringsstillatelse). Ved forsyningssvikt for legemidler som har refusjon kan helsemyndighetene vurdere å innvilge midlertidig refusjon for erstatningslegemidlet.

Legemiddelverket har på sine nettsider en oversikt over aktuelle mangelsituasjoner og avregistreringer (7). Informasjonen er presentert kronologisk i tabellform og tabellen oppdateres fortløpende. Oversikten inneholder informasjon om hva mangelen skyldes, hvor lenge situasjonen vil vedvare samt råd om alternativ behandling.

MULIGE FOREBYGGENDE TILTAK

Årsakene til forsyningssviktsituasjoner er, som nevnt ovenfor, mange og sammensatte. Mest sannsynlig vil tiltak sent i forsyningskjeden, slik som større minimumslager hos grossist og legemiddelprodusent, først og fremst ha effekt på mer kortvarige mangelsituasjoner. Helsedirektoratet har i sin rapport «Nasjonal legemiddelberedskap – Strategi og plan» foreslått en rekke tiltak for å forebygge forsyningssvikt på lengre sikt (8). Det er ikke klart så langt hvilke av disse som vil bli gjennomført. Økt bruk av flerspråklige pakninger kan også bidra til å bedre forsyningsikkerheten. Legemiddelprodusenten får tilgang til et større marked og det blir enklere å omfordele pakninger ved mangel i enkelte land. Legemiddelverket jobber, sammen med de andre nordiske legemiddelmyndigheter, med å tilrettelegge for økt bruk av fellesnordiske pakninger ved å standardisere nordiske krav til merking.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Ventola CL. The drug shortage crisis in the United States: causes, impact, and management strategies. *P T* 2011; 36: 740–57.
2. Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/ Good Manufacturing Practice Compliance problems. European Medicines Agency, 2012. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/11/WC500135113.pdf (søkedato 03.12.2013).
3. Fox R et al. ASHP Guidelines on Managing Drug Product Shortages in Hospitals and Health Systems. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009; 66: 1399–406.
4. Statens legemiddelverk. Overgang fra digitoksin til digoksin hos voksne. www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Overgang-fra-digitoksin-til-digoksin-hos-voksne.aspx (søkedato 03.12.2013).
5. Statens legemiddelverk. Råd ved overgang fra perfenazin depotinjeksjon (Trilafon dekanot) til andre antipsykotiske depotpreparater. www.legemiddelverket.no/Nyheter/Legemiddelmangel/Sider/Råd-ved-overgang-fra-perfenazin-depotinjeksjon.aspx (søkedato 03.12.2013).
6. Statens legemiddelverk. Mangel på Norcuron. www.legemiddelverket.no/Nyheter/Legemiddelmangel/Sider/Mangel-på-Norcuron.aspx (søkedato 03.12.2013).
7. Statens legemiddelverk. Legemiddelmangel og avregistreringer. www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/Legemiddelmangel_og_avregistreringer/Sider/default.aspx (søkedato 03.12.2013).
8. Nasjonal legemiddelberedskap – Strategi og plan. Oslo: Helsedirektoratet, 2012.

Manuskriptet ble mottatt 31. oktober 2013 og godkjent 20. desember 2013.

REVIEW ARTICLE, SUMMARY

Long term drug shortages – causes and actions

In this article we discuss the causes of drug shortages and how the Norwegian Medicines Agency (NoMA) operates in order to prevent drug shortages and ease the consequences.

Drug shortages appear to be an increasing problem internationally. The Competent Authorities in Europe and in the US have intensified their work in respect to prevent drug shortages. A series of actions could be appropriate in order to avoid a negative outcome to patients.

The NoMA has an important role concerning prevention and reduction of the consequences of drug shortages in collaboration with other stakeholders in Norway. It is mandatory for marketing authorisation holders to notify the NoMA if their product ceases to be placed on the market. Such notification shall be made no less than two months before the interruption occurs. The notification system makes it possible to decide upon the appropriate actions at an early stage.

Drug shortages are generally caused by events outside of Norway, only international collaboration may solve these issues in a long-term perspective. When an interruption in supply has occurred it is nevertheless important to solve the problem in the most effective way at a national level.