

17.12.2012

Dnro 1918/4/11

Ratkaisija: Oikeusasiamies Petri Jääskeläinen

Esittelijä: Esittelijäneuvos Kaija Tanttinen-Laakkonen

SAIRAAHOITOPIIRIT KÄYTTÄVÄT SYÖPÄLÄÄKETTÄ SILMÄSAIRAUTEEN

1

KANTELU

Kantelija arvosteli eduskunnan oikeusasiamiehelle 13.5.2011 osoittamassaan kirjoituksessa sitä, että Avastin-nimistä syöpälääkettä käytetään julkisessa terveydenhuollossa silmälääkkeenä.

- - -

3

RATKAISU

3.1

Lausunnot ja selvitykset

3.1.1

Sosiaali- ja terveysministeriön lausunto 21.9.2011

Ministeriö toteaa lausunnossaan muun muassa seuraavaa.

Avastin -lääkevalmisteen vaikuttava aine on bevasitsumabi. Lääkevalmisteelle on myönnetty Euroopan unionissa myyntilupa keskitetyn järjestelmän kautta tammikuussa 2005. Valmisteelle hyväksytyt käyttötarkoitukset ovat metastasoitunut suolisto-, rinta-, munuais- ja keuhkosyöpä. Myyntilupaan on liitetty ehto, jonka mukaan valmistetta tulee käyttää syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Myyntiluvan haltija on Roche -lääkeyritys.

Lucentis -lääkevalmisteen vaikuttava aine on ranibitsumabi. Lääkevalmisteelle on myönnetty Euroopan unionissa myyntilupa keskitetyn järjestelmän kautta tammikuussa 2007. Valmisteen käyttötarkoitukset ovat silmänpohjan nesteisen ikärappeuman hoito ja diabeettisen tai verkkokalvon laskimotukoksesta johtuvan makulaturvotuksen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoito. Myyntiluvan haltija on Novartis -lääkeyritys.

Lain mukaan laillistettu lääkäri päättää potilaan lääketieteellisestä tutkimuksesta, taudinmäärittämisestä ja siihen liittyvästä hoidosta. Lääkärin on myös mahdollista määrätä lääkettä "off label", mikä tarkoittaa lääkkeen määräämistä hoidollisista syistä muihin kuin valmisteyhteenvedon määrittämiin, myyntilupaviranomaisen hyväksymiin käyttötarkoituksiin. Tällainen off label -käyttö saattaa olla tarpeen esimerkiksi pienten potilasryhmien kohdalla tai tilanteissa, joissa ensisijaisia hoitoja ei syystä tai toisesta voi käyttää. Off label -käyttö voi olla perusteltua myös silloin, kun myyntiluvan mukaista hoitoa ei ole saatavissa tai sitä ei voida käyttää potilaasta johtuvista lääketieteellisistä syistä.

Mahdollisista hoidoista käytetään ensisijaisesti sellaisia, joiden tehosta ja turvallisuudesta on luotettava näyttö. Lääkkeen määräämisestä annetun sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön asetuksen mukaan lääkärin tulee kiinnittää erityistä huomiota valittavan lääkkeen tehoon, turvallisuuteen ja hintaan. Säännökset eivät velvoita lääkäriä pitäytymään valmisteyhteenvetön mukaisissa käyttötarkoituksissa. Määrätessään lääkettä siitä poikkeavaan käyttöön hoitopäätöksen tekijä ottaa tavallista suuremman vastuun valintansa turvallisuudesta.

Avastinin off label -käyttö silmänpohjan nesteisen ikärappeuman hoitoon aloitettiin Yhdysvalloissa tilanteessa, jossa Lucentiksella ei ollut vielä myyntilupaa, mutta jossa sen teho kyseisen sairauden hoidossa oli osoitettu. Hoito alkoi kokeellisena, perustuen oletukseen molempien lääkkeiden samanlaisesta vaikutuksesta, koska molemmilla molekyyliellä on sama sitoutumis-kohta ja vaikutus endoteelikasvutekijään. Kiinnostus Avastinia kohtaan on myöhemmin lisääntynyt, koska vähitellen on saatu lääkeyrityksistä riippumatonta tutkimustietoa bevasitsumabin tehosta ja turvallisuudesta. Uusimman, Yhdysvaltain NIH:n rahoittaman tutkimuksen (The CATT Research Group NEJM 2011;364(20):1897–1908) bevasitsumabia ja ranibitsumabia voidaan pitää yhtä tehokkaina, mutta tutkimustulokset eivät sulje pois lääkkeiden välistä turvallisuuseroa.

Bevasitsumabia (Avastin) on käytetty silmänpohjan nesteisen ikärappeuman hoitoon, koska sitä on pidetty hintaansa nähden hyvänä ratkaisuna. Lääkehoidon aikana Avastin- tai Lucentis-lääkevalmistetta ruiskutetaan silmän lasiaistilaan. Annostus uusitaan 1-3 kuukauden välein. Bevasitsumabilla lasiaistilaan ruiskutettuna tarvittava annos on 0,05 ml. Yhdellä suonensisäiseen käyttöön tarkoitettulla bevasitsumabiannoksella voidaan hoitaa 30–50 silmäpotilasta, jolloin lääkekustannus yhdestä hoidosta on alle 30 euroa. Ranibitsumabin vastaava kustannus on yli 1000 euroa.

Sairaanhoitopiirien johtajaylilääkäreiden kannan mukaan bevasitsumabin käytön lopettamiseen silmänpohjan ikärappeuman hoidossa ei ole perusteita eikä Suomen sairaaloissa vallitsevan hoitokäytännön muuttamiseen.

Ministeriö katsoo, että lääkäreillä on oikeus määrätä Avastin -lääkevalmistetta myös oftalmologiseen tarkoitukseen yksittäisille potilaille harkintansa mukaan. Terveystieteiden toimintayksiköt eivät kuitenkaan saa ohjeistaa lääkärinkuntaa käyttämään yksinomaan off label -lääkettä tällaiseen epäviralliseen tarkoitukseen. Off label määräämiseen tulee olla riittävät hoidolliset perusteet, sillä hoitoon voi liittyä riskejä, jotka lääkärin on otettava huomioon hoidon toteuttamisessa. Mikäli silmänpohjan nesteisen ikärappeuman hoidossa siirryttäisiin kattavasti bevasitsumabin (Avastin) käytöstä ranibitsumabiin (Lucentis), arvioitu kustannusten nousu Suomessa vuositasolla olisi noin 20 miljoonaa euroa.

3.1.2

Sairaanhoitopiirien selvitykset

Pyysin Valviraan toimittamaan minulle selvitykset siitä, onko sairaanhoitopiireissä ohjeistettu silmätautiyksiköitä käyttämään yksinomaan Avastin -lääkevalmistetta silmänpohjan nesteisen ikärappeuman hoitoon. Valvira toimitti minulle seuraavat selvitykset.

Etelä-Karjalan sosiaali- ja terveystieteiden kuntayhtymän selvitys 4.1.2012

Selvityksen mukaan Lucentista käytetään aina, kun on kyse Lucentikselle hyväksytyistä käyttöaiheista eikä lääkkeen käytölle ole potilaasta johtuvaa hoidollista estettä.

Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin kuntayhtymän selvitys 14.12.2011

Selvityksen mukaan Lucentis valitaan, jos potilaalla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä. Muissa tapauksissa käytetään Avastinia. Potilasohjeessa ei kerrota, että kyse on Avastinin off label -käytöstä.

Etelä-Savon sairaanhoitopiirin kuntayhtymän selvitys 20.12.2011

Selvityksen mukaan yleisimmin käytetään Avastinia, mutta myös Lucentis on käytössä. Selvityksestä ei ilmene, että potilaille kerrotaisiin Avastinin off label -käytöstä.

Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin kuntayhtymän selvitys 17.1.2012

Selvityksen mukaan Avastinia käytetään pääasiallisesti, Lucentista käytetään jonkin verran. Selvityksestä ei ilmene, että potilaille kerrotaisiin Avastinin off label -käytöstä.

Itä-Savon sairaanhoitopiirin kuntayhtymän Sosterin selvitys 9.1.2012

Selvityksen mukaan pääasiallisesti käytetään Avastinia ja Lucentista vain vähän. Potilasohjeessa viitataan Avastinin oftalmologiseen käyttöön, mutta ei kerrota, että kyse on off label -käytöstä.

Kainuun maakunta -kuntayhtymän selvitys 23.12.2011

Selvityksen mukaan käytetään vain Avastinia sen oleellisesti huokeamman hinnan takia. Sen käyttöä perustellaan edullisella hinnalla. Selvityksestä ei ilmene, että potilaille kerrotaisiin Avastinin off label -käytöstä.

Kanta-Hämeen sairaanhoitopiirin kuntayhtymän selvitys 11.1.2012

Selvityksen mukaan Lucentis valitaan varmuuden vuoksi oireisissa valtimotaudeissa ja sepelvaltimotaudeissa. Muissa tapauksissa käytetään Avastinia. Selvityksestä ei ilmene, kerrotaanko potilaille, että kyse on Avastinin off label -käytöstä. Sairaanhoitopiirissä ollaan siirtymässä käytäntöön, jossa potilas voisi niin halutessaan ostaa kalliimman valmisteen ja vain aineen pistäminen silmään tehtäisiin silmäklinikalla.

Keski-Pohjanmaan erikoissairaanhoito- ja peruspalvelukuntayhtymän Kiurun selvitys 17.1.2012

Selvityksen mukaan käytetään vain Avastinia, paitsi erityisen harkinnan mukaan Lucentista. Avastinin käyttöä perustellaan taloudellisilla syillä ja tutkimustiedolla. Selvityksen mukaan Avastinin käytölle on sosiaali- ja terveysministeriön lupa lääkärin harkinnan mukaan. Potilaille kerrotaan, että kyse on Avastinin off label -käytöstä ja että sosiaali- ja terveysministeriö on antanut luvan sen käytölle lääkärin harkinnan mukaan. Keskustelun jälkeen potilailta pyydetään suostumukset hoitoon.

Keski-Suomen sairaanhoitopiirin kuntayhtymän selvitys 16.1.2012

Selvityksen mukaan Avastinia käytetään pääasiallisesti ja jonkin verran Lucentista. Potilasohjeessa viitataan Avastinin oftalmologiseen käyttöön, mutta ei kerrota, että kyse on off label -käytöstä.

Kymenlaakson sairaanhoito- ja sosiaalipalvelujen kuntayhtymän Carean selvitys 27.12.2011

Selvityksen mukaan käytetään vain Avastinia. Aikaisemmin on käytetty myös Lucentista. Potilasohjeessa viitataan Avastinin oftalmologiseen käyttöön, mutta ei kerrota, että kyse on off label -käytöstä.

Lapin sairaanhoitopiirin kuntayhtymän selvitys 24.1.2012

Selvityksen mukaan ylilääkäri on ohjeistanut lääkärit käyttämään lääketieteellistä harkintaa Avastin -hoitopäätöksiä tehdessään. Potilailta on pyydetty HALO-ohjeistuksen mukaisesti suostumukset. Sen sijaan ei mainita, onko potilaille tässä yhteydessä kerrottu myös, että kyse on Avastinin off label -käytöstä.

Länsi-Pohjan sairaanhoitopiirin kuntayhtymän selvitys 28.12.2011

Selvityksen mukaan käytetään vain Avastinia, paitsi erityisen harkinnan mukaan Lucentista. Avastinin käyttöä perustellaan taloudellisilla syillä ja tutkimustiedolla. Selvityksen mukaan sosiaali- ja terveysministeriö on antanut luvan Avastinin käytölle lääkärin harkinnan mukaan. Potilaille kerrotaan, että kyse on Avastinin off label -käytöstä ja että ministeriö on antanut luvan sen käytölle. Keskustelun jälkeen potilailta pyydetään suostumukset hoitoon.

Pirkanmaan sairaanhoitopiirin kuntayhtymän selvitys 28.12.2011

Selvityksen mukaan käytetään vain Avastinia paitsi, jos potilas on fertiili-ikäinen nainen. Potilaille pyritään tarvittaessa perustelemaan Avastinin off label -käyttö antamalla heille luettavaksi lääketieteellisiä kirjoituksia ja jolleivät nämä ole riittäviä, varataan tilaisuus keskustella vastuualuejohtajan kanssa. Kirjallisessa potilasohjeessa ei kuitenkaan viitata Avastinin off label -käyttöön.

Pohjois-Karjalan sairaanhoito- ja sosiaalipalvelujen kuntayhtymän selvitys 30.12.2011

Selvityksen mukaan käytetään lähes yksinomaan Avastinia. Avastinin käyttöä perustellaan taloudellisilla syillä ja tutkimustiedolla. Selvityksen mukaan ”Avastin on yhtä tehokas ja turvallinen kuin vertailuvalmiste Lucentis. Terveystieteiden eettinen velvollisuus on pyrkiä mahdollisimman kustannustehokkaisiin hoitomuotoihin. Merkittävästi halvemman, yhtä tehokkaan ja turvallisen lääkeaineen käyttö on tämän veloitteen mukaista.” Potilasohjeessa viitataan Avastinin oftalmologiseen käyttöön, mutta ei kerrota, että kyse on off label -käytöstä.

Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin kuntayhtymän selvitys 24.1.2012

Selvityksen mukaan käytetään lähes yksinomaan Avastinia. Jokaisen potilaan hoito arvioidaan yksilöllisesti ja hoitovaihtoehtoista keskustellaan potilaan kanssa. Potilaille on mahdollisuus tutustua yliopistosairaaloitten johtajaylilääkäreiden kannanottoon silmänpohjan nesteisen ikärappeuman hoidosta. Selvityksen liitteenä on OYS:n potilastiedote, jossa perustellaan Avastinin käyttöä.

Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin kuntayhtymän selvitys 3.1.2012

Selvityksen mukaan käytössä ovat sekä Avastin että Lucentis. Hoitava lääkäri saa päättää valmisteen. Selvityksestä ei ilmene, että potilaille kerrottaisiin Avastinin off label -käytöstä.

Päijät-Hämeen sosiaali- ja terveydenhuollon kuntayhtymän selvitys 15.12.2011

Selvityksen mukaan ensisijainen hoitovaihtoehto on Avastin. Jos potilaalla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, valitaan Macugen. Lucentista voidaan harkita potilaille, jotka saavat Avastinista haittavaikutuksia. Selvityksestä ei ilmene, että potilaille kerrottaisiin Avastinin off label -käytöstä.

Satakunnan sairaanhoitopiirin kuntayhtymän selvitys 21.12.2011

Selvityksen mukaan käytössä ovat sekä Avastin että Lucentis. Käyttöön on kuitenkin pitkälti vakiintunut Avastin. Selvityksestä ei ilmene, että potilaille kerrottaisiin Avastinin off label -käytöstä.

Vaasan sairaanhoitopiirin kuntayhtymän selvitys 5.1.2012

Selvityksen mukaan käytetään ainoastaan Avastinia, muita tuotteita ei ole peruslääkevalikoimassa. Selvityksestä ei ilmene, että potilaille kerrottaisiin sen off label -käytöstä.

Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin kuntayhtymän selvitys 23.12.2011

Selvityksen mukaan Lucentis ja Avastin (ja Macugen) ovat hoitavan lääkärin vapaasti valittavissa. Selvityksen mukaan lääkärin eettinen ja moraalinen velvollisuus on hyödyntää resurssitavalla, joka mahdollistaa mahdollisimman suuren terveyshyödyn saamiseen. Selvityksessä todetaan, että ei ole moraalisesti oikein, jos 1000 euroa (Lucentis) käytetään yhden silmän hoitoon, kun vastaavan tehon ja tiedossa olevan turvallisuusprofiilin omaavan toisen lääkkeen käyttö (Avastin) mahdollistaisi hoidon 15:lle.

3.1.3

Valviran lausunto 20.4.2012 ja sen pysyvän asiantuntijan lausunto 27.1.2012

Valvira yhtyy silmätautien alan pysyvän asiantuntijansa lausuntoon.

Pysyvä asiantuntija toteaa, että silmänpohjan nesteinen ikärappeuma tarkoittaa tilaa, jossa näkevän verkkokalvon alla olevasta suonikalvosta alkunsa saaneet uudisverisuonet tihkuvat nestettä, veren rasvoja ja verta verkkokalvon tarkan näön alueen välittömässä läheisyydessä. Uudisverisuonet etenevät tyypillisesti nopeasti ja vuotavat helposti myös verta. Tihkuminen turvottaa verkkokalvoa ja saattaa irrottaa sen pigmenttiepiteelistä. Potilas kokee tämän lukunäön heikkenemisenä, suorien viivojen muuttumisena kiemurtaviksi sekä taudin edetessä näkökentän keskellä olevana puutosalueena. Näkö saattaa heikentyä voimakkaasti jo muutamassa viikossa. Sairauden hoidossa pyritään tukkimaan tai tuhoamaan syntynyt uudisverisuoni ja vähentämään verkkokalvon turvotusta.

Pysyvän asiantuntijan mukaan silmänpohjan nesteinen ikärappeuma on yleisin hoidettavissa oleva työiän ohittaneiden heikkonäköisyyden ja näkövammaisuuden aiheuttaja kaikissa länsimaissa.

Pysyvä asiantuntija toteaa, että silmänpohjan nesteisen ikärappeuman vallitsevana hoitomuotona voidaan pitää hoitoa silmänsisäisillä verisuonikasvutekijän estäjävasta-aineilla, joihin Avastin ja Lucentis kuuluvat. Pysyvän asiantuntijan asiantuntijalausunnossaan esittämällä perusteilla Valvira toteaa, että lääkkeitä voidaan pitää yhtä tehokkaina ja niillä on samat mahdolliset haittavaikutukset.

Pysyvän asiantuntijan asiantuntijalausuntoon yhtyen Valvira toteaa, että lääkitystä valitessaan lääkärin tulee valita käytettävissä olevan tiedon ja keinojen puitteissa mahdollisimman tehokas hoito. Kahdesta yhtä tehokkaasta hoidosta tulee valita se, jonka haittavaikutukset ovat vähäisemmät. Kahdesta yhteä tehokkaasta ja turvallisesta hoidosta tulee valita kustannuksiltaan edullisin. Näillä perusteilla Avastinin käyttöä voidaan pitää asianmukaisena silloin, kun käyttö perustuu potilaskohtaiseen hyötyjen ja riskien harkintaan ja hoitopäätökseen.

Pysyvän asiantuntijan mukaan Avastinia voidaan perustellusti pitää ensisijaisena hoitovaihtoehtona tilanteissa, joissa potilaalla ei ole yksilöllisiä verisuonikasvutekijän estäjien käyttöön liittyviä riskejä. Lucentis saattaa tämän hetkisen tiedon mukaan olla mahdollisesti parempi vaihtoehto tilanteissa, jossa potilaalla on tällaisia riskitekijöitä, kuten samanikäistä väestöä selkeästi suurempi riski valtimosairauksiin.

Avastinin myyntiluvan mukaan sitä tulee käyttää syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Pysyvän asiantuntijan mukaan rajoitus koskee Avastinin käyttöä syövän hoidossa, jolloin suoraan suoneen annettava annos on monisatakertainen silmänsairauden hoitoon käytettävään annokseen verrattuna, ja voi aiheuttaa merkittäviä haittavaikutuksia. Rajoituksella ei ole merkitystä käytettäessä Avastinia silmänsisäisesti. Pysyvän asiantuntijan mukaan Avastinilla ei tule sen tehokkuudesta huolimatta koskaan olemaan myyntilupaa silmänpohjan nesteisen ikärappeuman hoitoon, koska myyntiluvan haltija ei halua hakea sitä taloudellisista syistä.

Valvira katsoo, että silmänpohjan nesteisen ikärappeuman hoitokäytäntö vaikuttaa saatujen selvitysten perusteella olevan asianmukainen Etelä-Karjalan, Etelä-Pohjanmaan, Etelä-Savon, Helsingin ja Uudenmaan, Itä-Savon, Kanta-Hämeen, Keski-Pohjanmaan, Keski-Suomen, Lapin, Länsi-Pohjan, Pirkanmaan, Pohjois-Pohjanmaan, Pohjois-Savon, Päijät-Hämeen, Satakunnan ja Varsinais-Suomen sairaanhoitopiireissä.

Pysyvä asiantuntija toteaa, että käytettävissä olevat tutkimustulokset eivät viittaa siihen, että Lucentis olisi riskipotilaidenkaan kohdalla selkeästi parempi vaihtoehto kuin Avastin. Potilasturvallisuuden varmistaminen ja lisätiedon tarve kuitenkin puoltavat Lucentiksen ensisijaisuutta edellä mainituissa riskiryhmissä. Tähän sekä sosiaali- ja terveysministeriön lausuntoon viitaten Valvira toteaa, että Kainuun, Kymenlaakson, Pohjois-Karjalan ja Vaasan sairaanhoitopiirien käytäntöä, jonka mukaan käytettävissä on ainoastaan Avastin, ei tämän hetkisen tiedon valossa voida pitää potilasturvallisuuden kannalta täysin asianmukaisena.

3.1.4

Sosiaali- ja terveysministeriön lausunto 10.10.2012

Ministeriö viittaa Fimean 27.7.2012 julkaisemaan tiedotteeseen ”Bevasitsumabin silmänsisäiseen käyttöön liittyä riskejä”.

Ministeriö toistaa aikaisemmassa, 21.9.2011 antamassaan, lausunnossa toteamansa, jonka mukaan lääkkeen off label -määräämiseen tulee olla riittävät hoidolliset perusteet. Ministeriö toteaa, että lääkkeen määräämisestä annetun sosiaali- ja terveysministeriön asetuksen mukaan lääkkeitä määrättäessä on noudatettava myyntilupaan perustuvia tai toimivaltaisen viranomaisen muutoin määräämiä rajoituksia. Lääkemääräyksen antajan on otettava huomioon myös mahdolliset käyttösuositukset. Fimean julkaiseman tiedotteen mukaan bevasitsumabin silmänsisäiseen käyttöön liittyy riskejä. Hoitavan lääkärin on otettava tämä huomioon, kun potilaan hoitoa suunnitellaan ja toteutetaan.

3.1.5

Fimean lausunto 10.12.2012

Fimealle osoittamassani lausuntopyynnössä viittasin Fimean julkaisemaan lääketurvatieotteeseen ”Bevasitsumabin silmänsisäiseen käyttöön liittyy riskejä”. Pyysin Fimeaa kiinnittämään lausunnossaan erityisesti huomiota tiedotteen kohtaan, jonka mukaan ”bevasitsumabin silmänsisäistä antoa ranibitsumabin sijasta ei voi perustella lääketieteellisillä syillä”.

Fimea toteaa lausunnossaan muun muassa seuraavaa.

Lääkevalmisteen markkinoille saattaminen vaatii joko Euroopan komission tai Euroopan unionin jäsenvaltion kansallisen lääkeviranomaisen myöntämän myyntiluvan, joka edellyttää hyväksyttävää laatua ja positiivista hyöty/haittasuhdetta lääkkeelle haetuissa käyttöaiheissa. Lääkkeiden tehoa ja turvallisuutta tutkitaan tarkoin valvotuissa kliinisissä lääketutkimuksissa ennen kuin käyttöaiheet voidaan hyväksyä. Lääkevalmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeen valmisteen tehoa ja turvallisuutta seurataan sen kaikissa käyttöaiheissa viranomaisen hyväksymän riskinhallintaohjelman mukaisesti.

Sekä ranibitsumabi että bevasitsumabi sitoutuvat VEGF -kasvutekijään. Fimean näkemyksen mukaan tämä ei kuitenkaan tarkoita sitä, että lääkkeitä voisi käyttää toistensa korvikkeena.

Avastinia käytetään useissa maissa, Suomi mukaan lukien, hyväksytyjen käyttöaiheiden lisäksi silmänsisäisenä injektiona ikään liittyvän verkkokalvon rappeuman hoitoon. Sen samankaltainen teho verrattuna ranibitsumabiin on osoitettu kahdessa lääketutkimuksessa. Sen sijaan tiedot sen turvallisuudesta silmänsisäisessä annossa ovat puutteelliset.

Avastinin koostumuksessa, vahvuudessa, kestoajassa ja pakkauskoossa ei ole otettu huomioon mahdollista silmänsisäistä käyttöä.

Bevasitsumabin ja ranibitsumabin tehoa ja turvallisuutta on verrattu muun muassa kahdessa tutkijalähtöisessä kliinisessä lääketutkimuksessa, CATT (kahden vuoden seuranta) ja IVAN (yhden vuoden seuranta). Molemmissa tutkimuksissa todettiin trendi lisääntyneistä haitoista Avastin-ryhmässä. Osa raportoiduista haitoista oli silmän ulkopuolisia. Tämän vuoksi Euroopan lääkevirasto seuraa tehostetusti myös bevasitsumabin silmänsisäiseen käyttöön liittyviä systeemisiä haittoja. Tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden rajoitetun määrän takia bevasitsumabiin ja ranibitsumabiin liittyvien harvinaisten haittojen mahdollisuutta ei voitu luotettavasti vertailla. Harvinaisten haittojen, kuten silmätulehdusten, selvittämiseksi viranomaisilla ovat käytössään muun muassa terveydenhuollon ammattilaisten raportoidut epäillyt vakavat haittavaikutukset. Yleisesti ottaen lääkkeen vakavista haitoista on arveltu raportoitavan vain kymmenisen prosenttia. Perustellusti voidaan olettaa, että off label -käytössä esiintyneistä haitoista raportoidaan vielä harvemmin.

Lääkelaitokselle ja Fimealle on raportoitu vuosina 2007–2012 seitsemän epäiltyä vakavaa haittavaikutusta Avastinin silmänpohjan kostean rappeutuman hoidon yhteydessä. Näistä viisi on koskenut silmänsisäistä tulehdusta. Euroopan lääkeviraston lääketurvatyöryhmä analysoi 1.11.2009–31.12.2010 Euroopan lääkeviraston tietoon tulleet Avastinin silmänsisäistä käyttöä koskevat haittavaikutusraportit, joista 291 raporttia oli lääketieteellisesti varmistettu ja niistä 179 koski silmähaittoja. Yleisin haitta oli silmän tulehdus.

Avastinin käytön yhteydessä todetut silmän sisäiset haitat voivat johtua itse tuotteesta tai anto-
toimenpiteestä. Avastinista johtuvat tulehdushaitat voivat puolestaan johtua elimistön im-

muunireaktiosta paikallisesti annettua Avastinia vastaan tai valmisteen mikrobikontaminaatiosta. Avastin pakkaus on tarkoitettu käytettäväksi kerralla eikä siinä ole mikrobikasvua estäviä aineita. Annettaessa potilaille Avastinia silmänsisäisesti lääkepakkauksesta otetaan useita annoksia eri potilaille, jolloin kontaminaatoriski lisääntyy. Viranomaisille raportoidut silmätu-
lehdukset ovat joskus esiintyneet tapausryppäinä, joiden yhteinen tekijä on lääkkeen antokun-
toon valmistellut apteekki/laitos. Tämä viittaa vahvasti kertakäyttöön tarkoitetun pakkauksen
jakamisesta useille potilaille johtuvaan tuotteen laadun heikentymiseen, varsinkin mikrobikon-
taminaatioon.

Fimea vastaa kysymykseen Minkä vuoksi Avastinin/bevasitsumabin silmänsisäinen käyttö ei ole lääketieteellisesti perusteltua? seuraavasti:

- Avastinin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu silmänsisäiseen hoitoon myyntiluvan edellyttä-
mällä perusteellisella tavalla eikä sen koostumusta ja pakkausta ole suunniteltu silmänsisäistä
annostelua varten.
- Suomen markkinoilla on silmänpohjan rappeutumisen hoitoon myyntiluvallinen tuote (Lucentis). Sen teho ja turvallisuus silmänsisäisessä käytössä on osoitettu myyntilupasadosten
edellyttämällä tavalla.
- Bevasitsumabin ja ranibitsumabin rakenne, toiminnalliset ominaisuudet ja kulkeutuminen ku-
doksiin sekä eliminaatio ovat erilaisia, mikä voi johtaa eroihin tehossa ja turvallisuudessa.
- Tehdyt tutkijalähtöiset vertailevat tutkimukset eivät ole tuoneet esiin hoidollisia etuja Avasti-
nin käytössä Lucentikseen verrattuna. Sen sijaan on viitteitä siitä, että Avastinin käyttöön liittyy
lisääntynyt haittavaikutusriski.
- Avastinin käyttö silmänsisäisesti edellyttää pakkauksen avaamista ja jakamista pienempiin
annoksiin ennen antoa. Tähän liittyy bakteerikontaminaation riski. Avastinin käyttöön on liittyy-
nyt useita vakavia silmätulehduksia, jotka ovat mahdollisesti seurausta valmisteen käsittelystä
ja säilytyksestä ennen antoa. Tällaisia tapauksia on raportoitu Suomessakin.

Yhteenvedona Fimea toteaa, että sairauden hoitoon olisi käytettävä ensisijaisesti myyntiluvallista lääkevalmistetta, jos sellainen on saatavilla. Kuten sosiaali- ja terveysministeriön lausun-
nossa 21.9.2011 todetaan, mahdollisista hoidoista käytetään ensisijaisesti sellaisia, joiden te-
hosta ja turvallisuudesta on olemassa luotettava lääketieteellinen näyttö. Lääkevalvonnan nä-
kökulmasta tarkasteltuna lääkevalmisteen off label -käyttö on perusteltua tilanteissa, joissa
kyseiseen käyttötarkoitukseen hyväksytyä myyntiluvallista valmistetta ei ole markkinoilla
Suomessa tai kun myyntiluvallinen lääkevalmiste ei ole antanut toivottavaa hoitotulosta tai sitä
ei voida esimerkiksi haittavaikutusten takia käyttää.

3.2

Suomalaisten viranomaisten Avastinin off label -käyttöä koskevat kannanotot

Suomessa terveyden- ja lääkehuollon viranomaiset ovat ottaneet kantaa Avastinin off label -
käyttöön silmänpohjan kostean ikärappeuman hoidossa julkisessa terveydenhuollossa.

Lääkelaitos

Fimean edeltäjä Lääkelaitos osoitti 5.6.2007 yliopisto- ja keskussairaaloiden silmätautiyksiköil-
le kirjeen (dnro 3275/0 5 1/2007), joka oli otsikoitu ”Bevasitsumabin (Avastin) käyttö silmän-
pohjan kostean ikärappeuman hoidossa ei ole perusteltua”. Kirje annettiin tiedoksi myös sil-
loisten lääninhallitusten sosiaali- ja terveysosastoille. Lääkelaitos totesi kirjeessään, että sil-
mänpohjan kostean ikärappeuman hoitoon on viime vuosina myyntiluvan saanut ja Suomessa
saatavissa kolme lääkevalmistetta: verteporfiini (Visudyne), pegaptanibi (Macugen) ja ranibit-
sumabi (Lucentis). Lääkelaitos viittasi Avastinin myyntiluvassa hyväksytyihin käyttöaiheisiin,

joihin silmänpohjan kostean ikärappeuman hoito ei lukeudu, ja myyntilupaan liitettyyn ehtoon, jonka mukaan Avastinia tulee käyttää vain syövän hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Lääkelaitos totesi edelleen, että Avastinin myyntiluvan haltijan edustaja, Roche Oy, ei suunnittele bevasitsumabin kehittämistä oftalmologiseen käyttöön ja että Avastinilla ei ole tehty silmäannosteluun tähtääviä turvallisuus- eikä säilyvyystutkimuksia. Näihin seikkoihin perustuen Lääkelaitos totesi, että bevasitsumabin (Avastin) käyttö oftalmologisissa indikaatioissa ei ole perusteltua.

Sosiaali- ja terveysministeriö

Sosiaali- ja terveysministeri otti 12.10.2007 kantaa Avastinin off label -käyttöön silmänpohjan kostean ikärappeuman hoidossa. Hän vastasi kansanedustaja Hannakaisa Heikkisen kirjalliseen kysymykseen (KK 318/2007 vp), joka koski eri käyttötarkoitukseen hyväksytyyn lääkkeen käyttöä toisen sairauden hoitoon.

Vastauksessaan ministeri totesi, että Avastinia on käytetty silmänpohjan kostean ikärappeuman hoitoon ennen kuin Lucentis sai myyntiluvan ja että eräät silmälääkärit jatkavat edelleen Avastinin käyttöä potilaillaan; myös muissa maissa on näin toimivia lääkäreitä ja asiasta on kirjoitettu lääketieteen kansainvälisissä lehdissä.

Ministeri viittasi terveydenhuollon ammattihenkilöistä annettuun lakiin ja lääkkeen määräämisestä annettuun sosiaali- ja terveysministeriön asetukseen. Hän totesi, että säännökset eivät velvoita lääkäriä määräämään lääkettä ainoastaan myyntiluvassa hyväksytyihin käyttötarkoituksiin, vaan että lääkäri voi määrätä lääkettä myös muuhun lääketieteellisesti perusteltuun tarkoitukseen, jos siihen on asianmukaiset perusteet. Ministerin mukaan ”sosiaali- ja terveysministeriö katsoo, että lääkärillä on oikeus määrätä Avastinia myös oftalmologiseen tarkoitukseen yksittäisille potilaille harkintansa mukaan, edellyttäen, että valmistetta käytetään syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Terveydenhuollon toimintayksiköt eivät kuitenkaan saa ohjeistaa lääkärikuntaa käyttämään lääkettä systemaattisesti tällaiseen epäviralliseen käyttöaiheeseen.”

HALO-ryhmä

Ns. HALO-ryhmä, joka toimii terveydenhuollon teknologioiden kustannusvaikuttavuutta arvioivan FinOhta-yksikön yhteydessä, laati vuonna 2008 Suomen Lääkärilehden katsausartikkelin silmänpohjan kostean ikärappeuman eri hoitovaihtoehtoista. Arviointi perustui kirjallisuuskatsaukseen, ja raportin pohjalta HALO-ryhmä antoi Avastinin käyttöä koskevan suosituksensa: ”Voidaan käyttää yksilöllisen harkinnan perusteella ja potilaan suostumuksella, kunnes vertailuvat tutkimukset ovat valmistuneet”. HALO-ryhmä viittasi Lääkelaitoksen kielteiseen kannanottoon mainitsemalla, että ”Lääkelaitos on kiinnittänyt huomiota bevasitsumabin virallisesta käyttöaiheesta poikkeavaan (off label) käyttöön”.

Yliopistollisten sairaaloiden johtajaylilääkärit

Yliopistollisten sairaaloiden johtajaylilääkärit julkaisivat Suomen Lääkärilehden numerossa 22/2011 yhteisen julkilausuman otsikolla ”Johtajaylilääkärit eivät muuta silmänpohjan ikärappeuman hoitokäytäntöä”. Julkilausumassa todettiin muun muassa seuraavaa:

Silmänpohjan ikärappeuman lääkehoito on herättänyt keskustelua. Käsittelimme yliopistosairaaloiden johtajaylilääkäreiden kokouksessa toukokuussa silmänpohjan ikärappeuman hoitoa NEJM:ssa julkaistun CATT-tutkimuksen pohjalta. Olimme yksimielisiä siitä, että bevasitsuma-

bin käytön lopettamiseen ja Suomen sairaaloissa vallitsevan hoitokäytännön muuttamiseen ei ole perustetta.

Terveydenhuollon voimavarojen ja lääketieteen tuottamien mahdollisuuksien välinen epäsuhta kasvaa. Terveydenhuollon voimavarat on kohdennettava niin, että niillä tuotetaan mahdollisimman paljon terveyttä.

Fimea

Fimea julkaisi 27.7.2012 lääketurv tiedotteen otsikolla ”Bevasitsumabin silmänsisäiseen käyttöön liittyy riskejä”. Fimea toteaa lääketurv tiedotteessaan seuraavaa:

Fimea kehottaa silmlääkäreitä ottamaan huomioon Avastinin valmisteyhteenvedossa esitetyt varoitukset.

Bevasitsumabi (Avastin) on laskimonsisäisesti käyttöön tarkoitettu biologinen syöpälääke, jonka kohteena on verisuonten endoteelin kasvutekijä (VEGF). Bevasitsumabille on hyväksytty käyttöaiheiksi useita syöpätyyppejä.

VEGF on merkittävä tekijä myös ikään liittyvässä kosteassa verkkokalvon rappeumassa sekä diabeteksen tai laskimotukoksen aiheuttamassa verkkokalvon, makulan, turvotuksessa. Näiden sairauksien silmänsisäiseen käyttöön on olemassa myyntiluvallinen lääke ranibitsumabi (Lucentis). Sekä Avastin että Lucentis ovat saaneet myyntiluvan Euroopan lääkeviraston koordinoimassa keskitetyssä myyntilupamenettelyssä.

Avastinia käytetään useissa sairaaloissa hyväksytyjen käyttöaiheiden lisäksi silmänsisäisenä injektiona ikään liittyvän verkkokalvon rappeuman hoitoon. Sen teho on osoitettu kahdessa lääketutkimuksessa. Sen sijaan tiedot sen turvallisuudesta silmänsisäisessä annostelussa ovat puutteelliset.

Bevasitsumabia ei ole kehitetty silmänsisäiseen hoitoon. Avastinin käyttö silmänsisäisesti edellyttää pakkauksen avaamista ja jakamista pienempiin annoksiin ruiskuissa ennen antoa. Tähän liittyy kontaminaation riski. Avastinin käyttöön on liittynyt vakavia silmätulehduksia, jotka ovat mahdollisesti seurausta valmisteen käsittelystä ja säilytyksestä ennen antoa. Tällaisia tapauksia on raportoitu Suomessakin.

Euroopan lääkeviraston vaatimuksesta Avastinin valmisteyhteenvetoon ja pakkausselosteeseen on lisätty varoituksia silmänsisäisestä käytöstä.

Yleisesti ottaen sairauden hoitoon olisi aina käytettävä myyntiluvallista valmistetta, jos sellainen on saatavilla. Lääkkeen määrääjä vastaa lääkkeen indikaation ulkopuolisesta (off label) käytöstä ja hänellä tulee olla hyvät perustelut poiketessaan hyväksytyistä käyttöaiheista. Bevasitsumabin silmänsisäistä antoa ranibitsumabin sijasta ei voi perustella lääketieteellisillä syillä.

3.3

Ulkomaisten viranomaisten Avastinin off label -käyttöä koskevat kannanotot

Euroopan lääkevirasto

Euroopan lääkevirasto on elokuussa 2012 edellyttänyt Avastinin valmisteyhteenvetoon lisättäväksi seuraavan tekstin kohtaan 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet):

”Silmänsisäinen käyttö

Avastinia ei ole kehitetty silmänsisäiseen käyttöön.

Silmät

Silmänsisäisestä annostelusta (käyttöaiheen ulkopuolinen käyttö) on raportoitu vakavia silmän haittatapahtumia sekä yksittäistapauksina että rykelminä. Näissä tapauksissa on käytetty syövän hoitoon laskimonsisäisesti hyväksyttyä Avastinia, joka on uudelleenpakattu silmäkäyttöön. Näitä haittatapahtumia ovat tarttuva endoftalmiitti, silmänsisäinen tulehdus esim. steriili endoftalmiitti, uveiitti ja vitriitti; verkkokalvon irtauma, verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä, kohonnut silmänpaine, silmänsisäinen verenvuoto esim. lasiaisverenvuoto tai verkkokalvoverenvuoto ja sidekalvoverenvuoto. Osassa näistä tapahtumista on seurannut eriasteista näön heikkenemistä mukaan lukien pysyvää sokeutumista.

Silmänsisäisen annostelun aiheuttamat systeemiset vaikutukset

Kiertävien VEGF:n määrien on osoitettu alenevan silmänsisäisesti annetun anti-VEGF -hoidon seurauksena. Silmänsisäisten anti-VEGF -hoitojen on raportoitu aiheuttavan systeemisiä haittavaikutuksia mukaan lukien verenvuodot muualla kuin silmässä ja valtimon tromboemboliset tapahtumat. On olemassa teoreettinen riski, että nämä liittyvät VEGF:n estoon.”

Valmisteyhteenvedon liitteenä olevaan pakkausselostetekstiin on edellytetty seuraava lisäys kohtaan 4 (Mahdolliset haittavaikutukset):

”Avastin on kehitetty ja tarkoitettu annettavaksi laskimonsisäisesti syövän hoitoon. Sitä ei ole kehitetty eikä tarkoitettu silmänsisäiseen käyttöön. Sen vuoksi sitä ei ole hyväksytty käytettäväksi silmänsisäisesti. Avastinilla voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia, jos sitä annostellaan silmänsisäisesti (käyttöaiheen ulkopuolinen käyttö)

- silmämunan infektio tai tulehdus
- silmän punoitus, pieniä hiukkasia tai pisteitä näkökentässä (lasiaissamentumat), silmäkipu
- valonvälähdykset, joihin liittyy myös lasiaissamentumat, etenevä näön hämärtyminen
- silmänpaineen kohoaminen
- silmänsisäinen verenvuoto”

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (United States Food and Drug Administration, FDA) on vuonna 2009 varoittanut Avastinin silmänsisäisestä käytöstä silmätulehdusriskien vuoksi.

Ruotsin lääkeviranomaisen

Ruotsin lääkeviranomaisen (Läkemedelsverket) on verkkosivuillaan maaliskuussa 2012 esittänyt huolensa Avastinin off label -käytöstä ja suosittanut myyntiluvallisen tuotteen käyttöä aina, kun se on mahdollista.

Ranskan terveysvirasto

Ranskan sosiaali- ja terveysministeriön alainen terveysvirasto on heinäkuussa 2012 antanut ohjeen lainsäädännöstä, joka koskee ex tempore -valmisteita ja etenkin Avastin -valmisteen pakkaamista ruiskuihin silmän lasiaiseen annettavia injektioita varten. Ohjeessa on todettu, että tuoreet julkaisut ovat vahvistaneet käsityksen, että Avastin -valmisteen oftalmologiseen käyttöön liittyy riskejä. Edelleen ohjeessa on todettu, että bevasitsumabiliuoksen aseptinen jakaminen ruiskuihin silmän lasiaiseen annettavia injektioita varten on kiellettyä, sillä saatavilla on kyseiseen käyttöön soveltuva lääkevalmiste (Lucentis), jolla on myyntilupa silmänpohjan ikärappeuman hoidossa ja joka on valmistettu ja pakattu nimenomaan silmän lasiaiseen annettavia injektioita varten.

Belgian lääke- ja terveystuotevirasto

Belgian lääke- ja terveystuotevirasto on heinäkuussa 2012 lähettänyt maan silmälääkäreille kirjeen, jossa se on tiedottanut kannastaan Avastinin käytöstä silmänsairauksien hoidossa. Kirjeen mukaan bevasitsumabin käyttö silmänpohjan kostean ikärappeuman hoitoon ei ole tällä hetkellä suositeltavaa.

Italian lääkevirasto

Italian lääkevirasto on lokakuussa 2012 antanut Avastinin silmänsisäistä käyttöä koskevan ilmoituksen. Ilmoituksessa on mainittu, että Avastinin käyttö silmänsairauksien hoidossa on poistettu kokonaan sairausvakuutusvaroista korvattavan lääkehoidon luettelosta. Hoitavat lääkärit ovat tämän jälkeen voineet käyttää Avastinia silmänsairauksien hoidossa vain, jos potilasta ei voida hoitaa millään sellaisella lääkevalmisteella, jolla on asianomaiseen sairauteen myyntilupaviranomaisen hyväksymä käyttöaihe.

3.4

Keskeiset oikeusohjeet

Keskeiset oikeusohjeet ovat tämän päätöksen liitteenä.

3.5

Oikeudellinen arviointi

3.5.1

Lääkkeen off label -määräämisen oikeudellinen perusta

Lääkelain tarkoituksena on ylläpitää ja edistää lääkkeiden ja niiden käytön turvallisuutta sekä tarkoituksenmukaista lääkkeiden käyttöä. Lääkehuollon yleinen suunnittelu, ohjaus ja valvonta kuuluu sosiaali- ja terveysministeriön alaisena Fimealle.

Lääkelain 20 a §:n mukaan lääkevalmisteen myynti väestölle tai muu kulutukseen luovuttaminen edellyttää, että Fimea on myöntänyt valmisteelle luvan tai rekisteröinyt sen lääkelain mukaisesti tai että sillä on Euroopan unionin toimielimen myöntämä myyntilupa.

Lääkelain 21 §:ssä säädetään myyntiluvan myöntämisen edellytyksistä silloin, kun Fimea myöntää myyntiluvan. Säännöksen mukaan myyntiluvan myöntäminen edellyttää muun muassa, että valmistetta ei voida pitää vaarallisena potilaan terveydelle, kun otetaan huomioon valmisteen hyödylliset vaikutukset suhteessa sen laatuun, turvallisuuteen ja tehoon liittyviin

riskeihin (*riski-hyötysuhde*) ja se, että lääkeaineen ja lääkevalmisteen vaikutukset on selvitetty asianmukaisilla prekliinisillä ja kliinisillä tutkimuksilla.

Myyntiluvan myöntämisen yhteydessä lääkevalmistelle hyväksytään valmisteyhteenvedo. Valmisteyhteenvedoon on koottu lääkevalmisteen käytön kannalta keskeiset sen ominaisuuksia, tehoa ja turvallisuutta koskevat asiat. Valmisteyhteenvedon Käyttöaiheet -kohdassa (4.1) esitetään ne käyttötarkoitukset, joihin lääkevalmistetta myyntiluvan ehtojen mukaisesti voidaan käyttää. Valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 esitetään lääkevalmisteen annostus ja antotapa.

Potilaalla on potilaslain 3 §:n mukaan oikeus hänen terveydentilansa edellyttämään laadultaan hyvään terveyden- ja sairaanhoitoon. Hyvään hoitoon kuuluu, että jokaisen potilaan hoidon tarve arvioidaan yksilöllisesti. Potilaan terveydentilasta johtuvan hoidon tarpeen arvioinnin tulee perustua lääketieteellisesti hyväksyttäviin kriteereihin. Potilaalla ei ole oikeutta saada mitä tahansa haluamaansa hoitoa, vaan annettavan hoidon tulee olla lääketieteellisesti perusteltua. Hyvään hoitoon kuuluu, että potilasta hoidetaan sellaisella lääkevalmistella, jonka hyväksytyihin käyttötarkoituksiin hänen sairautensa hoito kuuluu, jos tällainen lääkevalmiste on saatavilla eikä sen käyttöön ole potilaasta johtuvaa hoidollista estettä.

Ammattihenkilölain 22 §:n mukaan laillistettu lääkäri päättää potilaan lääketieteellisestä tutkimuksesta, taudinmäärityksestä ja siihen liittyvästä hoidosta. Laillistetulla lääkärillä on oikeus määrätä apteekista lääkkeitä lääkinällistä tai lääketieteellistä tarkoitusta varten, noudattaen, mitä siitä erikseen säädetään tai määrätään. Sosiaali- ja terveysministeriö voi antaa tarvittaessa tarkempia määräyksiä ja ohjeita lääkkeiden määräämisestä.

Lääkemääräysasetuksessa säädetään perusteista, jotka tulee ottaa huomioon lääkettä määrättäessä. Lääkemääräysasetuksen 10 §:n Lääkkeen määrääjä saa määrätä lääkkeitä vain henkilölle, jonka lääkityksen tarpeesta hän on varmistunut omalla tutkimuksellaan tai muulla luotettavalla tavalla. Lääkityksen tarpeellisuuteen sekä vaikuttavan lääkkeen tehoon, turvallisuuteen ja hintaan tulee kiinnittää erityistä huomiota. Lääkkeitä määrättäessä on noudatettava myyntilupaan perustuvia tai toimivaltaisen viranomaisen määräämiä rajoituksia. Lääkemääräyksen antajan on otettava huomioon myös mahdolliset käyttösuositukset.

Lääkkeen off label -määräämisellä tarkoitetaan lääkkeen määräämistä hoidollisista syistä muuhun kuin myyntilupaviranomaisen hyväksymässä valmisteyhteenvedossa mainittuun käyttötarkoitukseen. Lääkkeen off label -määräämisestä ei ole erillisiä säännöksiä, mutta vakiintuneen käytännön mukaan off label -määräämisen on katsottu perustuvan ammattihenkilölain 15 §:ään, joka koskee terveydenhuollon ammattihenkilön ammattieettisiä velvollisuuksia. Terveydenhuollon ammattihenkilön on ammattitoiminnassaan sovellettava yleisesti hyväksytyjä ja kokemusperäisiä perusteltuja menettelytapoja koulutuksensa mukaisesti, jota hänen on pyrittävä jatkuvasti täydentämään.

Ammattihenkilölain 15 §:n on katsottu oikeuttavan lääkärin siihen, että hän turvautuu hoidollisista syistä tarvittaessa myös lääkkeen off label -määräämiseen potilaalle. Näissä tapauksissa lääkäri täyttää potilaan hoitoa koskevan ammattieettisen velvollisuutensa. Sosiaali- ja terveysministeriön mukaan off label -käyttö saattaa olla tarpeen esimerkiksi pienten potilasryhmien kohdalla tai tilanteissa, joissa ensisijaisia hoitoja ei syystä tai toisesta voida käyttää. Lääkkeen off label -käyttö voi olla ministeriön mukaan perusteltua myös silloin, kun myyntiluvan mukaista hoitoa ei ole saatavilla tai sitä ei voida käyttää potilaasta johtuvista lääketieteellisistä syistä.

Perustuslain 7 §:n mukaan jokaisella on henkilökohtaiseen vapauteen ja koskemattomuuteen. Perusoikeusuudistusta koskevan hallituksen esityksen mukaan itsemääräämisoikeus sisältyy

henkilökohtaiseen vapauteen. Henkilökohtainen vapaus on "yleisperusoikeus, joka suojaa ihmisen fyysisen vapauden ohella myös hänen tahdonvapauttaan ja itsemääräämisoikeuttaan" (HE 309/1993).

Ammattihenkilölain 22 §:ssä säädettyä lääkärin kliinistä autonomiaa – eli potilaan lääketieteellisestä tutkimuksesta, taudinmäärityksestä ja siihen liittyvästä hoidosta päättämistä – rajoittaa potilaan itsemääräämisoikeuden periaate.

Potilaslain mukaan potilasta on hoidettava yhteisymmärryksessä hänen kanssaan (6 §:n 1 mom.). Potilaslakia koskevassa hallituksen esityksessä todetaan, että säännöksen tarkoituksena on asettaa itsemääräämisperiaatteen mukaisesti potilaan suostumus hoidon luvallisuuden edellytykseksi (HE 185/1991).

Tämä potilaslain lähtökohta tarkoittaa tietoon perustuvan suostumuksen (informed consent) periaatetta. Periaatteen mukaan pätevältä suostumukselta edellytetään, että suostumuksen antajalle on annettu riittävästi tietoa, suostumuksen antaja on ymmärtänyt saamansa tiedon, suostumuksen antaja on antanut suostumuksensa vapaaehtoisesti ja että suostumuksen antajalla on ollut kyky suostumuksen antamiseen.

Tietoon perustuvan suostumuksen periaate edellyttää ensinnäkin *riittävän tiedon* antamista potilaalle. Potilaan tiedonsaantioikeudesta säädetään potilaslain 5 §:ssä. Säännös on lain esitöiden mukaan välittömässä yhteydessä 6 §:ssä säänneltyyn potilaan itsemääräämisoikeuteen. Tiedot ovat potilaalle tarpeen, jotta hän voisi harkita hoitoon suostumistaan. Potilaalle annettavat tiedot täsmennetään laissa selvitykseksi "hänen terveydentilastaan, hoidon merkityksestä, eri hoitovaihtoehdoista ja niiden vaikutuksista sekä muista hänen hoitoonsa liittyvistä seikoista, joilla on merkitystä päätettäessä hänen hoitamisestaan". Potilaan tiedonsaantioikeudella on olennainen merkitys avoimuuden ja luottamuksellisuuden edistäjänä potilaan ja terveydenhuollon ammattihenkilöiden välisessä suhteessa. Informaation laajuutta ja sisältöä on arvioitava kunkin potilaan yksilöllisen tiedontarpeen mukaan. Lain esitöissä korostetaan, että hoitohenkilöstön on annettava lain edellyttämät tiedot potilaalle oma-aloitteisesti eikä ainoastaan tämän pyynnöstä.

Tietoon perustuvan suostumuksen periaatetta vastaavasti potilaslaissa korostetaan potilaalle annettavan *informaation ymmärrettävyyttä*. Selvitys on annettava "sitien, että potilas riittävästi ymmärtää sen sisällön" (5 §:n 2 mom.) Tämän vuoksi on vältettävä ammatillista kielenkäyttöä, jota potilas ei ymmärrä. Lain esitöissä todetaan, että selvitystä annettaessa on otettava huomioon potilaan henkilökohtaiset ominaisuudet, kuten ikä.

Suostumus on pätevä vain, jos se on annettu *vapaaehtoisesti*. Suostumuksen vapaaehtoisuutta arvioitaessa voidaan tukeutua näkökohtiin, joita sovelletaan varallisuus- ja oikeustoimilain 228/1929) tarkoitettuihin oikeustoimiin. Potilasta ei saa yrittää pakottaa suostumaan hoitotoimenpiteeseen esimerkiksi uhkaamalla hoidon lopettamisella. Tämä vapaaehtoisuuden vaatimuksen ulottuvuus ilmenee potilaslain säännöksestä, jonka mukaan potilaan kieltäytyessä hoidosta tai hoitotoimenpiteestä, häntä on "mahdollisuuksien mukaan hoidettava yhteisymmärryksessä hänen kanssaan muulla lääketieteellisesti hyväksyttävällä tavalla" (6 §:n 1 mom.).

Suostumuksen pätevyys edellyttää niin ikään potilaan *kykyä antaa suostumus*.

Lääkemääräysasetuksen 8 §:n mukaan lääkehoidosta tulee päättää yhteisymmärryksessä potilaan kanssa. Lääkkeen määrääjän tulee antaa potilaalle riittävät tiedot lääkkeen käyttötarkoituksesta ja käytöstä.

Edellä mainitut säännökset merkitsevät sitä, että lääkäri ei voi määrätä lääkettä off label ilman, että potilaalle kerrotaan tällaisten olosuhteiden olevan käsillä eli että kysymys on lääkkeen määräämisestä muuhun kuin myyntilupaviranomaisen hyväksymässä valmisteyhteenvedossa mainittuun käyttötarkoitukseen. Lääkäriin tulee selvittää potilaalle myös, mitkä ovat ne hoidolliset syyt, joiden vuoksi hän on päättämässä lääkkeen off label -määräämiseen. Määrätessään lääkettä ohi sen virallisen käyttötarkoituksen lääkärin vastuu potilaan hoidosta ja lääkärin velvollisuus informoida potilasta korostuvat.

Potilaan itsemääräämisoikeus merkitsee sitä, että potilaalla on oikeus kieltäytyä lääkkeen off label -käytöstä. Tällöin potilasta on mahdollisuuksien mukaan hoidettava yhteisymmärryksessä hänen kanssaan muulla lääketieteellisesti hyväksyttävällä tavalla; off label -käytön kohdalla tämä merkitsee sitä, että potilaalla on oikeus tulla hoidetuksi sellaisella lääkevalmisteella, jonka hyväksytyihin käyttötarkoituksiin hänen sairautensa hoito kuuluu, jos tällainen lääkevalmiste on saatavilla eikä sen käyttöön ole potilaasta johtuvaa hoidollista estettä.

3.5.2

Sairaanhoitopiirien menettely

Sairaanhoitopiireistä ainoastaan Etelä-Karjalan sairaanhoitopiirissä käytetään Lucentista potilaan silmänpohjan nesteisen ikärappeuman hoidossa. Lucentista käytetään aina, kun sen käytölle ei ole potilaaseen liittyvää hoidollista estettä. Totean, että tämän sairaanhoitopiirin hoitokäytäntö on asianmukainen.

Kainuun, Kymenlaakson ja Vaasan sairaanhoitopiireissä käytetään potilaan silmänpohjan nesteisen ikärappeuman hoidossa ainoastaan Avastinia. Näissä sairaanhoitopiireissä Avastinia annetaan kaikille kyseistä sairautta sairastaville potilaille, myös niille potilaille, joilla on Valviran ja sen pysyvän asiantuntijan asiantuntijalausunnoissa mainittuja riskitekijöitä, kuten samanikäistä väestöä selkeästi suurempi riski valtimosairauksiin. Näissä sairaanhoitopiireissä silmälääkärit käyttävät yksinomaan Avastinia; potilaalla ei ole lainkaan mahdollisuutta saada silmänpohjan nesteisen ikärappeuman hoitoon tarkoitettua myyntiluvallista lääkevalmistetta. Totean, että näiden sairaanhoitopiirien hoitokäytäntö ei ole asianmukainen.

Muissa sairaanhoitopiireissä, so. Etelä-Pohjanmaan, Etelä-Savon, Helsingin ja Uudenmaan, Itä-Savon, Kanta-Hämeen, Keski-Pohjanmaan, Keski-Suomen, Lapin, Länsi-Pohjan, Pirkanmaan, Pohjois-Karjalan, Pohjois-Pohjanmaan, Pohjois-Savon, Päijät-Hämeen, Satakunnan ja Varsinais-Suomen sairaanhoitopiireissä, silmänpohjan nesteisen ikärappeuman hoidossa käytetään pääasiassa Avastinia.

Totean, että silmänpohjan kosteaa ikärappeumaa sairastava potilas saa sairauteensa joko Avastinia tai Lucentista siitä riippuen, mihin sairaanhoitopiiriin hänen kotikuntansa kuuluu. Perusoikeusuudistuksen yhteydessä korostettiin sitä, että julkisen vallan velvollisuutena on edistää tosiasiallista tasa-arvoa yhteiskunnassa. Perustuslain yhdenvertaisuussäännös, 6 §, toteuttaa siten myös perustuslain 1 §:n yleistä arvolähtökohtaa oikeudenmukaisuuden edistämisestä yhteiskunnassa. Yhdenvertaisuussäännökseen sisältyy vaatimus samanlaisesta kohtelusta samanlaisissa tapauksissa. Säännös rajoittaa siten myös erilaisuutta kuntien palveluvalikoimissa ja niiden järjestämistavoissa. Terveyspalvelujen toteutumisesta arvioitaessa tulee kiinnittää huomiota paitsi kunnan asukkaiden yhdenvertaisuuteen myös yhdenvertaisuuteen eri

kuntien asukkaiden välillä. Terveystieteiden lain tarkoituksena on toteuttaa väestön tarvitsemi-
en palvelujen yhdenvertaista saatavuutta (2 §:n 3 kohta).

Useimmissa sairaanhoitopiireissä potilaille ei näytetä kerrottavan, että Avastinin oftalmologi-
sessa käytössä on kysymys lääkkeen off label -käytöstä. Eräissä sairaanhoitopiireissä lää-
kkeen off label -käyttöä koskeva kysymyksenasettelu esitellään potilaalle tavalla, joka on omi-
aan estämään potilasta käyttämästä oikeuttaan kieltäytyä Avastinin käytöstä. Yhdessä sai-
raanhoitopiirissä ollaan ottamassa käyttöön menettely, jossa potilas ohjataan ostamaan Lu-
centis -valmiste omalla kustannuksellaan apteekista. Kahdessa sairaanhoitopiirissä Avastinin
off label -käyttöä perustellaan viittaamalla sosiaali- ja terveysministeriön lupaan käyttää Avas-
tinia lääkärin harkinnan mukaan.

Niissä sairaanhoitopiireissä, joissa on käytössä sekä Avastin että Lucentis, potilailla ei aina ole
tosiasiallista vapautta valita Avastin tai Lucentis. Saatujen selvitysten perusteella näin on
asianlaita esimerkiksi Pirkanmaan ja Kanta-Hämeen sairaanhoitopiireissä.

Pirkanmaan sairaanhoitopiiriin Tampereen yliopistollisen sairaalan Silmäkeskuksessa potilaille
annetaan tiedote, jossa todetaan, että Avastinin ja Lucentiksen teho ja turvallisuus ovat sa-
manlaiset. Tiedotteessa ei kuitenkaan kerrota, että Avastinilta puuttuu myyntilupa oftalmologi-
siin käyttötarkoituksiin. Potilaille, jotka epäilevät Avastinin käyttöä, annetaan luettaviksi yliopis-
tosairaaloiden johtajaylilääkäreiden ja professori Kai Kaarnirannan kirjoitukset. Potilaille, jotka
näiden kirjoitusten jälkeen vielä epäilevät Avastinin käytön asianmukaisuutta, varataan mah-
dollisuus keskustella Silmäkeskuksen vastualuejohtajan kanssa. Kysymys on mielestäni tar-
koitushakuisesta menettelystä potilaan suostumuksen saamiseksi.

Kanta-Hämeen sairaanhoitopiiri on siirtymässä käytäntöön, jossa potilas voisi niin halutessaan
ostaa reseptillä kalliimman valmisteen ja vain aineen pistäminen silmään tehtäisiin silmäklini-
kalla. Tällainen menettely on terveydenhuoltolain 68 §:n vastainen. Terveystieteiden lain 68
§:n mukaan sairaalan avovastaanotolla annettavat lääkkeet kuuluvat sairaalan vastuulle sil-
loin, kun lääkkeen antaa lääkäri tai lääkärin valvonnassa muu terveydenhuollon ammattihengi-
lö. Terveystieteiden lakia koskevan hallituksen esityksen mukaan ” potilasturvallisuuden var-
mistamiseksi polikliinisiin hoitotapahtumiin liittyvät lääkkeet sisältyvät hoitoon eli niistä vastaa
julkinen terveydenhuolto.”

Asiakirjoista käytettävissä olevan selvityksen perusteella Avastinin off label -käyttö silmäpoh-
jan nesteisen ikärappeuman hoidossa on vallitseva hoitokäytäntö. Yliopistollisten sairaaloiden
johtajaylilääkärit totesivat kannanotossaan toukokuussa 2011, ettei tämän vallitsevan hoito-
käytännön muuttamiseen ”tämän hetkisen tiedon valossa” ole perustetta. Silmälääkäreitä on
joissakin sairaanhoitopiireissä ohjeistettu käyttämään Avastinia ensisijaisena hoitomuotona.
Silmäpohjan nesteisen ikärappeuman hoidossa Avastinia on pidetty yhtä tehokkaana ja tur-
vallisena lääkevalmisteena kuin Lucentista. Avastinin käyttöä on perusteltu sillä, että se on
merkittävästi halvempi kuin Lucentis.

Totean, että terveydenhuoltolain 57 §:n ja erikoissairaanhoitolain 32 §:n säännökset vastaa-
van lääkärin tai asianomaisen ylilääkärin johto- ja valvontatehtävistä eivät oikeuta siihen, että
potilaita hoitavia lääkäreitä voitaisiin velvoittaa tai systemaattisesti ohjata lääkkeen off label -
määräämiseen.

3.5.3

Avastinin silmänsisäisen käytön lääketieteellinen perusteltavuus

Fimean lausunnon mukaan se, että ranibitsumabi ja bevasitsumabi sitoutuvat VEGF -kasvutekijään, ei kuitenkaan tarkoita sitä, että lääkkeitä voisi käyttää toistensa korvikkeena.

Fimea toteaa, että tiedot Avastinin turvallisuudesta silmänsisäisessä annossa ovat puutteelliset. Bevasitsumabia ei ole kehitetty silmänsisäiseen hoitoon. Avastinin koostumuksessa, vahvuudessa, kestoajassa ja pakkauskoossa ei ole otettu huomioon mahdollista silmänsisäistä käyttöä.

Fimean lausunnosta ilmenee, että bevasitsumabin ja ranibitsumabin tehoa ja turvallisuutta on verrattu muun muassa kahdessa tutkijalähtöisessä kliinisessä lääketutkimuksessa, CATT (kahden vuoden seuranta) ja IVAN (yhden vuoden seuranta). Molemmista tutkimuksista todettiin trendi lisääntyneistä haitoista Avastin-ryhmässä. Osa raportoiduista haitoista oli silmän ulkopuolisia. Tämän vuoksi Euroopan lääkevirasto seuraa tehostetusti myös bevasitsumabin silmänsisäiseen käyttöön liittyviä systeemisiä haittoja. Tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden rajoitetun määrän takia bevasitsumabiin ja ranibitsumabiin liittyvien harvinaisten haittojen mahdollisuutta ei voitu luotettavasti vertailla. Harvinaisten haittojen, kuten silmätulehdusten, selvittämiseksi viranomaisilla ovat käytössään muun muassa terveydenhuollon ammattilaisten raportoimat epäillyt vakavat haittavaikutukset. Yleisesti ottaen lääkkeen vakavista haitoista on arveltu raportoitavan vain kymmenisen prosenttia. Fimean mukaan voidaan perustellusti olettaa, että off label -käytössä esiintyneistä haitoista raportoidaan vielä harvemmin.

Lääkelaitokselle ja Fimealle on ilmoitettu vuosina 2007–2012 seitsemän epäiltyä vakavaa haittavaikutusta Avastinin silmänpohjan nesteisen ikärappeuman hoidon yhteydessä. Näistä viisi on koskenut silmänsisäistä tulehdusta, yhdessä ilmoituksessa on ilmoitettu haittavaikutuksiksi uneliaisuus, sekavuus, aivojen verisuonitulehdus ja aivoverisuonen pullistuma sekä yhdessä ilmoituksessa maksatulehdus.

Euroopan lääkeviraston lääketurvatyöryhmä analysoi 1.11.2009–31.12.2010 Euroopan lääkeviraston tietoon tulleet Avastinin silmänsisäistä käyttöä koskevat haittavaikutusraportit, joista 291 raporttia oli lääketieteellisesti varmistettu ja niistä 179 koski silmähaittoja. Yleisin haitta oli silmän tulehdus.

Avastinin käytön yhteydessä todetut silmän sisäiset haitat voivat Fimean mukaan johtua itse tuotteesta tai antotoimenpiteestä. Avastinista johtuvat tulehdushaitat voivat puolestaan johtua elimistön immuunireaktiosta paikallisesti annettua Avastinia vastaan tai valmisteen mikrobi-kontaminaatiosta. Avastin pakkaus on tarkoitettu käytettäväksi kerralla eikä siinä ole mikrobikasvua estäviä aineita. Annettaessa potilaille Avastinia silmänsisäisesti lääkepakkauksesta otetaan useita annoksia eri potilaille, jolloin kontaminaatoriski lisääntyy. Fimea toteaa, että viranomaisille raportoidut silmätulehdukset ovat joskus esiintyneet tapausryppäinä, joiden yhteinen tekijä on lääkkeen antokuntoon valmistellut apteekki/laitos. Fimean mukaan tämä viittaa vahvasti tuotteen laadun heikentymiseen, varsinkin mikrobikontaminaatioon, joka johtuu kertakäyttöön tarkoitetun pakkauksen jakamisesta useille potilaille.

Edellä kohdassa 3.3 esitetyn mukaisesti Avastinin valmisteyhteenvetoon ja pakkausselosteseen on Euroopan lääkeviraston vaatimuksesta lisätty varoituksia silmänsisäisestä käytöstä.

Euroopan lääkevirasto on elokuussa 2012 edellyttänyt Avastinin valmisteyhteenvedoon lisättäväksi seuraavan tekstin kohtaan 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet):

"Silmänsisäinen käyttö

Avastinia ei ole kehitetty silmänsisäiseen käyttöön.

Silmät

Silmänsisäisestä annostelusta (käyttöaiheen ulkopuolinen käyttö) on raportoitu vakavia silmän haittatapahtumia sekä yksittäistapauksina että rykelminä. Näissä tapauksissa on käytetty syövän hoitoon laskimonsisäisesti hyväksyttyä Avastinia, joka on uudelleenpakattu silmäkäyttöön. Näitä haittatapahtumia ovat tarttuva endoftalmiitti, silmänsisäinen tulehdus esim. steriili endoftalmiitti, uveiitti ja vitriitti; verkkokalvon irtauma, verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä, kohonnut silmänpaine, silmänsisäinen verenvuoto esim. lasiaisverenvuoto tai verkkokalvoverenvuoto ja sidekalvoverenvuoto. Osassa näistä tapahtumista on seurannut eriasteista näön heikkenemistä mukaan lukien pysyvää sokeutumista.

Silmänsisäisen annostelun aiheuttamat systeemiset vaikutukset

Kiertävien VEGF:n määrien on osoitettu alenevan silmänsisäisesti annetun anti-VEGF -hoidon seurauksena. Silmänsisäisten anti-VEGF -hoitojen on raportoitu aiheuttavan systeemisiä haittavaikutuksia mukaan lukien verenvuodot muualla kuin silmässä ja valtimon tromboemboliset tapahtumat. On olemassa teoreettinen riski, että nämä liittyvät VEGF:n estoon."

Valmisteyhteenvedon liitteenä olevaan pakkausselostetekstiin on edellytetty seuraava lisäys kohtaan 4 (Mahdolliset haittavaikutukset):

"Avastin on kehitetty ja tarkoitettu annettavaksi laskimonsisäisesti syövän hoitoon. Sitä ei ole kehitetty eikä tarkoitettu silmänsisäiseen käyttöön. Sen vuoksi sitä ei ole hyväksytty käytettäväksi silmänsisäisesti. Avastinilla voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia, jos sitä annostellaan silmänsisäisesti (käyttöaiheen ulkopuolinen käyttö)

- silmämunan infektio tai tulehdus
- silmän punoitus, pieniä hiukkasia tai pisteitä näkökentässä (lasiaissamentumat), silmäkipu
- valonvälähdykset, joihin liittyy myös lasiaissamentumat, etenevä näön hämärtyminen
- silmänpaineen kohoaminen
- silmänsisäinen verenvuoto"

Fimea on lääketurvatieotteessaan kehottanut silmlääkäreitä ottamaan huomioon nämä varoitukset. Fimea toteaa, että lääkkeen määrääjä vastaa lääkkeen indikaation ulkopuolisesta (off label) käytöstä ja hänellä tulee olla hyvät perustelut poiketessaan hyväksytyistä käyttöaiheista. Bevasitsumabin silmänsisäistä antoa ranibitsumabin sijasta ei voi perustella lääketieteellisillä syillä.

Fimean mukaan Avastinin/bevasitsumabin silmänsisäinen käyttö ei ole lääketieteellisesti perusteltua seuraavasta syistä:

- Avastinin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu silmänsisäiseen hoitoon myyntiluvan edellyttämällä perusteellisella tavalla eikä sen koostumusta ja pakkausta ole suunniteltu silmänsisäistä annostelua varten.

- Suomen markkinoilla on silmänpohjan rappeutumisen hoitoon myyntiluvallinen tuote (Lucentis). Sen teho ja turvallisuus silmänsisäisessä käytössä on osoitettu myyntilupasadosten edellyttämällä tavalla.

- Bevasitsumabin ja ranibitsumabin rakenne, toiminnalliset ominaisuudet ja kulkeutuminen kudoksiin sekä eliminaatio ovat erilaisia, mikä voi johtaa eroihin tehossa ja turvallisuudessa.

- Tehdyt tutkijalähtöiset vertailevat tutkimukset eivät ole tuoneet esiin hoidollisia etuja Avastinin käytössä Lucentikseen verrattuna. Sen sijaan on viitteitä siitä, että Avastinin käyttöön liittyy lisääntyneitä haittavaikutusriskiä.

- Avastinin käyttö silmänsisäisesti edellyttää pakkauksen avaamista ja jakamista pienempiin annoksiin ennen antoa. Tähän liittyy bakteerikontaminaation riski. Avastinin käyttöön on liittynyt useita vakavia silmätulehduksia, jotka ovat mahdollisesti seurausta valmisteen käsittelystä ja säilytyksestä ennen antoa. Tällaisia tapauksia on raportoitu Suomessakin.

Sosiaali- ja terveysministeriö toteaa, että lääkkeen off label -määräämiseen tulee olla riittävät hoidolliset perusteet. Lääkkeitä määrättäessä on noudatettava myyntilupaan perustuvia tai toimivaltaisen viranomaisen muutoin määräämiä rajoituksia. Lääkemääräyksen antajan on otettava huomioon myös mahdolliset käyttösuositukset. Fimean julkaiseman tiedotteen mukaan bevasitsumabin silmänsisäiseen käyttöön liittyy riskejä. Ministeriö toteaa, että hoitavan lääkärin on otettava tämä huomioon, kun potilaan hoitoa suunnitellaan ja toteutetaan.

Potilaalla on potilaslain 3 §:n mukaan oikeus hänen terveydentilansa edellyttämään laadultaan hyvään terveyden- ja sairaanhoitoon. Hyvään hoitoon kuuluu, että potilasta hoidetaan sellaisella lääkevalmisteella, jonka hyväksytyihin käyttötarkoituksiin hänen sairautensa hoito kuuluu, jos tällainen lääkevalmiste on saatavilla eikä sen käyttöön ole potilaasta johtuvaa hoidollista estettä. Kaiken potilaalle annettavan hoidon tulee olla lääketieteellisesti perusteltua. Toteaan, että Avastinin silmänsisäinen käyttö silmänpohjan nesteisen ikärappeuman hoidossa ei nykyisen tiedon mukaan ole lääketieteellisesti perusteltua. Eri asia on, jos kyseisen sairauden hoitoon tarkoitettua myyntiluvallista valmistetta ei voida poikkeuksellisesti käyttää yksittäisestä potilaasta johtuvasta lääketieteellisestä syystä.

4

YHTEENVETO JA TOIMENPITEET

Yhteenveto

Lääkkeen off label -määräämisellä tarkoitetaan lääkkeen määräämistä hoidollisista syistä muuhun kuin myyntilupaviranomaisen hyväksymässä valmisteyhteenvedossa mainittuun käyttötarkoitukseen. Lääkkeen off label -määräämisestä ei ole erillisiä säännöksiä, mutta vakiintuneen käytännön mukaan off label -määräämisen on katsottu perustuvan ammattihenkilölain 15 §:ään, joka koskee terveydenhuollon ammattihenkilön ammattieettisiä velvollisuuksia. Terveydenhuollon ammattihenkilön on ammattitoiminnassaan sovellettava yleisesti hyväksytyjä ja kokemusperäisiä perusteltuja menettelytapoja koulutuksensa mukaisesti, jota hänen on pyrittävä jatkuvasti täydentämään.

Lääkäri ei voi määrätä lääkettä off label ilman, että potilaalle kerrotaan tällaisten olosuhteiden olevan käsillä eli että kysymys on lääkkeen määräämisestä muuhun kuin myyntilupaviranomaisen hyväksymässä valmisteyhteenvedossa mainittuun käyttötarkoitukseen. Lääkärin tulee selvittää potilaalle myös, mitkä ovat ne hoidolliset syyt, joiden vuoksi hän on päättämässä lääkkeen off label -määräämiseen. Määrätessään lääkettä ohi sen virallisen käyttötarkoituksen lääkärin vastuu potilaan hoidosta ja lääkärin velvollisuus informoida potilasta korostuvat.

Potilaan itsemääräämisoikeus merkitsee sitä, että potilaalla on oikeus kieltäytyä lääkkeen off label -käytöstä. Tällöin potilasta on mahdollisuuksien mukaan hoidettava yhteisymmärryksessä hänen kanssaan muulla lääketieteellisesti hyväksyttävällä tavalla; off label -käytön kohdalla tämä merkitsee sitä, että potilaalla on oikeus tulla hoidetuksi sellaisella lääkevalmisteella, jonka hyväksytyihin käyttötarkoituksiin hänen sairautensa hoito kuuluu, jos tällainen lääkevalmiste on saatavilla eikä sen käyttöön ole potilaasta johtuvaa hoidollista estettä.

Terveystieteiden lain 57 §:n ja erikoissairaanhoitolain 32 §:n säännökset vastaavan lääkärin tai asianomaisen ylilääkärin johto- ja valvontatehtävistä eivät oikeuta siihen, että potilaita hoitavia lääkäreitä voitaisiin velvoittaa tai systemaattisesti ohjata lääkkeen off label -määräämiseen.

Potilaalla on potilaslain 3 §:n mukaan oikeus hänen terveydentilansa edellyttämään laadultaan hyvään terveyden- ja sairaanhoitoon. Hyvään hoitoon kuuluu, että potilasta hoidetaan sellaisella lääkevalmisteella, jonka hyväksytyihin käyttötarkoituksiin hänen sairautensa hoito kuuluu, jos tällainen lääkevalmiste on saatavilla eikä sen käyttöön ole potilaasta johtuvaa hoidollista estettä. Kaiken potilaalle annettavan hoidon tulee olla lääketieteellisesti perusteltua. Toetaan, että Avastinin silmänsisäinen käyttö silmänpohjan nesteisen ikärappeuman hoidossa ei nykyisen tiedon mukaan ole lääketieteellisesti perusteltua.

Toimenpiteet

Lähetän tämän päätökseni tiedoksi sosiaali- ja terveysministeriölle ja Valviralle.

Pyydän Valviraa ilmoittamaan minulle 31.5.2013 mennessä, mihin toimenpiteisiin päätökseni on kussakin sairaanhoitopiirissä antanut aiheutta.

LIITE

Päätökseen dnro 1918/4/11 liittyvät keskeiset oikeusohjeet

Perustuslaki

Perustuslain 6 §:n mukaan ihmiset ovat yhdenvertaisia lain edessä. Perustuslain 7 §:n mukaan jokaisella on henkilökohtaiseen vapauteen ja koskemattomuuteen. Perustuslain 19 §:n 3 momentin mukaan julkisen vallan on turvattava, sen mukaan kuin lailla tarkemmin säädetään, jokaiselle riittävät terveyspalvelut ja edistettävä väestön terveyttä. Perustuslain 22 §:n mukaan julkisen vallan on turvattava perusoikeuksien ja ihmisoikeuksien toteutuminen.

Erikoissairaanhoitolaki ja terveydenhuoltolaki

Erikoissairaanhoitolain (1062/1989) 3 §:n mukaan kunnan, joka on kotikuntalain (201/1994) mukaan henkilön kotikunta, on huolehdittava siitä, että henkilö saa tarpeellisen erikoissairaanhoiton terveydenhuoltolain (1326/2010) mukaisesti.

Erikoissairaanhoitolain 32 §:n mukaan sairaalassa ja muussa toimintayksikössä sekä muualla näiden vastuulla annettavaa sairaanhoitoa johtaa ja valvoo asianomainen ylilääkäri tai muu johtosäännössä määrätty sairaanhoitopiirin kuntayhtymän lääkäri.

Terveydenhuoltolain 2 §:n mukaan lain tarkoituksena on toteuttaa väestön tarvitsemien palvelujen yhdenvertaista saatavuutta, laatua ja potilasturvallisuutta (3 kohta) ja vahvistaa terveydenhuollon palvelujen asiakaskeskeisyyttä (4 kohta). Terveydenhuoltolain 3 §:n mukaan erikoissairaanhoidolla tarkoitetaan lääketieteen ja hammaslääketieteen erikoisalojen mukaisia sairauksien ehkäisyyn, tutkimiseen, hoitoon, ensihoitoon, päivystykseen ja lääkinälliseen kuntoutuksen kuuluvia terveydenhuollon palveluja (3 kohta).

Terveydenhuoltolain 4 §:n mukaan kunnan on osoitettava riittävästi voimavaroja kunnan peruspalvelujen valtionosuuden perusteena olevaan terveyden ja hyvinvoinnin edistämiseen sekä terveydenhuollon palveluihin.

Terveydenhuoltolain 57 §:n mukaan terveydenhuollon toimintayksikössä on oltava vastaava lääkäri. Vastaavan lääkäri on johdettava ja valvottava toimintayksikön terveyden- ja sairaanhoitoa.

Terveydenhuoltolakia koskevan hallituksen esityksen (HE 90/2010) mukaan ”vastaavan lääkärin määrittelyssä on kyse siitä, että organisaatiossa olisi huolehdittava lääketieteellisten perusteiden ja väestön erilaisen sairaanhoidollisten tarpeiden yhteensovittamisesta palvelujen tuotannossa. Kyse on resurssien allokoinnista ja kokonaisuuden vastuunkantamisesta. Vastaavan lääkärin olisi esimerkiksi kannettava vastuu siitä, että sairaanhoitopiirissä silmätautien ja synnytysten tai kardiologian ja gastrokirurgian järjestämisen perusteena on vain väestön tarpeet eikä organisaationosien tai yksilöiden omat intressit. Sen lisäksi vastaava lääkäri vastaisi myös jokaisen organisaatiossa hoidetun potilaan hoitoperusteiden lainmukaisuudesta ja hoidon tasojen oikeasta valinnasta. Jokainen ammattihenkilö vastaa oman ammattipätevyytensä perusteella yksilön hoidosta ja silloinkin lääkäri vastaa aina yksilön sairauenhoidosta kokonaisuudesta ja viime kädessä vastaava lääkäri linjausten mukaisista hoitopäätöksistä”.

Terveydenhuoltolain 68 §:n mukaan laitoshoidon aikana potilaalle annettavat lääkkeet kuuluvat hoitoa antavan yksikön vastuulle. Terveyskeskuksen, sairaalan tai muun toimintayksikön avovastaanotolla annettavat lääkkeet kuuluvat toimintayksikön vastuulle silloin, kun lääkkeen antaa lääkäri tai hammaslääkäri taikka lääkärin tai hammaslääkärin valvonnassa muu terveydenhuollon ammattihenkilö (1 mom.).

Terveydenhuoltolakia koskevan hallituksen esityksen mukaan ”sairausvakuutuksesta ei korvata kunnallisessa terveydenhuollossa potilaalle hoidon yhteydessä annettuja lääkkeitä, koska lääkkeet ovat osa hoitoa ja niiden hankinnasta aiheutuvat kustannukset kuuluvat hoitoyksikölle. Potilasturvallisuuden varmistamiseksi polikliinisiin hoitotapahtumiin liittyvät lääkkeet sisältyvät hoitoon eli niistä vastaa julkinen terveydenhuolto.”

Potilaslaki

Potilaan asemasta ja oikeuksista annetun lain (785/1992, potilaslaki) 3 §:n mukaan potilaalla on oikeus hänen terveydentilansa edellyttämään laadultaan hyvään terveyden- ja sairaanhoitoon.

Potilaslain 5 §:ssä säädetään potilaan tiedonsaantioikeudesta.

Potilaalle on annettava selvitys hänen terveydentilastaan, hoidon merkityksestä, eri hoitovaihtoehtoista ja niiden vaikutuksista sekä muista hänen hoitoonsa liittyvistä seikoista, joilla on merkitystä päätettäessä hänen hoitamisestaan. Selvitystä ei kuitenkaan tule antaa vastoin po-

tilaan tahtoa tai silloin, kun on ilmeistä, että selvityksen antamisesta aiheutuisi vakavaa vaaraa potilaan hengelle tai terveydelle (1 mom.).

Terveydenhuollon ammattihenkilön on annettava selvitys siten, että potilas riittävästi ymmärtää sen sisällön. Jos terveydenhuollon ammattihenkilö ei osaa potilaan käyttämää kieltä taikka potilas ei aisti- tai puhevian vuoksi voi tulla ymmärretyksi, on mahdollisuuksien mukaan huolehdittava tulkitsemisesta (2 mom.).

Potilaslain 6 §:ssä säädetään potilaan itsemääräämisoikeudesta.

Potilasta on hoidettava yhteisymmärryksessä hänen kanssaan. Jos potilas kieltäytyy tietystä hoidosta tai hoitotoimenpiteestä, häntä on mahdollisuuksien mukaan hoidettava yhteisymmärryksessä hänen kanssaan muulla lääketieteellisesti hyväksyttävällä tavalla (1 mom).

Jos täysi-ikäinen potilas ei mielenterveydenhäiriön, kehitysvammaisuuden tai muun syyn vuoksi pysty päättämään hoidostaan, potilaan laillista edustajaa taikka lähiomaista tai muuta läheistä on ennen tärkeän hoitopäätöksen tekemistä kuultava sen selvittämiseksi, millainen hoito parhaiten vastaisi potilaan tahtoa. Jos tästä ei saada selvitystä, potilasta on hoidettava tavalla, jota voidaan pitää hänen henkilökohtaisen etunsa mukaisena (2 mom.).

Tapauksissa, joita 2 momentissa tarkoitetaan, tulee hoitoon saada potilaan laillisen edustajan taikka lähiomaisen tai muun läheisen suostumus. Laillisen edustajan, lähiomaisen ja muun läheisen tulee suostumusta antaessaan ottaa huomioon potilaan aiemmin ilmaisema tahto tai, jos hoitotahtoa ei ole ilmaistu, hänen henkilökohtainen etunsa. Jos laillinen edustaja, lähiomainen tai muu läheinen kieltää hoidon antamisen tai hoitotoimenpiteen tekemisen potilaalle, potilasta on mahdollisuuksien mukaan hoidettava yhteisymmärryksessä suostumisesta kieltäytyvän henkilön kanssa muulla lääketieteellisesti hyväksyttävällä tavalla. Jos laillisen edustajan, lähiomaisen tai muun läheisen näkemykset hoidosta eroavat toisistaan, potilasta on hoidettava tavalla, jota voidaan pitää hänen henkilökohtaisen etunsa mukaisena (3 mom.).

Ammattihenkilölaki

Terveydenhuollon ammattihenkilöistä annetun lain (559/1994, ammattihenkilölaki) 1 §:n mukaan lain tarkoituksena on edistää potilasturvallisuutta sekä terveydenhuollon palvelujen laatua.

Ammattihenkilölain 15 §:ssä säädetään terveydenhuollon ammattihenkilön ammattieettisistä velvollisuuksista.

Terveydenhuollon ammattihenkilön ammattitoiminnan päämääränä on terveyden ylläpitäminen ja edistäminen, sairauksien ehkäiseminen sekä sairaiden parantaminen ja heidän kärsimyksensä lievittäminen. Terveydenhuollon ammattihenkilön on ammattitoiminnassaan sovellettava yleisesti hyväksytyjä ja kokemusperäisiä perusteltuja menettelytapoja koulutuksensa mukaisesti, jota hänen on pyrittävä jatkuvasti täydentämään. Ammattitoiminnassaan terveydenhuollon ammattihenkilön tulee tasapuolisesti ottaa huomioon ammattitoiminnasta potilaalle koituva hyöty ja sen mahdolliset haitat (1 mom.).

Terveydenhuollon ammattihenkilöllä on velvollisuus ottaa huomioon, mitä potilaan oikeuksista säädetään (2 mom.).

Taudinmäärittämisestä ja oikeudesta määrätä lääkkeitä säädetään ammattihenkilölain 22 §:ssä.

Laillistettu lääkäri päättää potilaan lääketieteellisestä tutkimuksesta, taudinmäärityksestä ja siihen liittyvästä hoidosta. Vastaavasti laillistettu hammaslääkäri päättää potilaan hammaslääketieteellisestä tutkimuksesta, taudinmäärityksestä ja siihen liittyvästä hoidosta (1 mom).

Laillistetulla lääkärillä ja hammaslääkärillä on oikeus määrätä apteekista lääkkeitä, lääkärillä lääkinnällistä tai lääketieteellistä tarkoitusta varten ja hammaslääkärillä hammaslääkinnällistä tai hammaslääketieteellistä tarkoitusta varten, noudattaen, mitä siitä erikseen säädetään tai määrätään (2 mom.).

Sosiaali- ja terveysministeriö voi antaa tarvittaessa tarkempia määräyksiä ja ohjeita lääkkeiden määräämisestä (3 mom.).

Lääkemääräysasetus

Lääkkeen määräämisestä annetussa sosiaali- ja terveysministeriön asetuksessa (1088/2010, lääkemääräysasetus) säädetään perusteista, jotka tulee ottaa huomioon lääkkeitä määrättäessä (1 §).

Lääkehoidon päättämisestä yhteisymmärryksessä säädetään lääkkeenmääräämisasetuksen 8 §:ssä seuraavasti: Lääkehoidosta tulee päättää yhteisymmärryksessä potilaan kanssa. Lääkkeen määrääjän tulee antaa potilaalle riittävät tiedot lääkkeen käyttötarkoituksesta ja käytöstä.

Lääkkeen määräämisestä säädetään asetuksen 10 §:ssä.

Lääkkeen määrääjä saa määrätä lääkkeitä vain henkilölle, jonka lääkityksen tarpeesta hän on varmistunut omalla tutkimuksellaan tai muulla luotettavalla tavalla. Lääkityksen tarpeellisuuden sekä vaikuttavan lääkkeen tehoon, turvallisuuteen ja hintaan tulee kiinnittää erityistä huomiota (1 mom.).

Läkkeitä määrättäessä on noudatettava myyntilupa perustuvia tai toimivaltaisen viranomaisen määräämiä rajoituksia. Lääkemääräyksen antajan on otettava huomioon myös mahdolliset käyttösuositukset (2 mom.).

Lääkelaki

Lääkelain (395/1987) tarkoituksena on ylläpitää ja edistää lääkkeiden ja niiden käytön turvallisuutta sekä tarkoituksenmukaista lääkkeiden käyttöä. Lain tarkoituksena on myös varmistaa lääkkeiden asianmukainen valmistus ja saatavuus maassa (1 §).

Lääkelain 76 §:n mukaan lääkehuollon yleinen suunnittelu, ohjaus ja valvonta kuuluu sosiaali- ja terveysministeriön alaisena Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus (76 §).

Lääkelain 20 a §:n mukaan lääkevalmisteen myynti väestölle tai muu kulutukseen luovuttaminen edellyttää, että Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus on myöntänyt valmisteelle luvan tai rekisteröinyt sen tämän lain mukaisesti tai että sillä on Euroopan unionin toimielimen myöntämä myyntilupa.

Lääkelain 21 §:n mukaan Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus myöntää myyntiluvan muulle kuin ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön lupa- ja valvontamenettelyistä ja Euroopan lääkeviraston perustamisesta annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 liitteen mukaiselle lääkevalmisteelle, jos:

- 1) valmiste on todettu lääkkeenä tarkoituksenmukaiseksi;
- 2) valmistetta ei voida pitää vaarallisena potilaan terveydelle, käyttäjälle tai kansanterveydelle eikä eläinlääkettä sen käyttötarkoituksen huomioon ottaen voida pitää vaarallisena myöskään kuluttajalle, ympäristölle tai kohde-eläimelle, kun otetaan huomioon valmisteen hyödylliset vaikutukset suhteessa sen laatuun, turvallisuuteen ja tehoon liittyviin riskeihin (*riski-hyötysuhde*);
- 3) valmiste täyttää farmakopean tai muut vastaavat sille asetettavat valmistusta ja laatua koskevat vaatimukset;
- 4) lääkeaineen ja lääkevalmisteen vaikutukset on selvitetty asianmukaisilla prekliinisillä ja kliinisillä tutkimuksilla; ja
- 5) valmisteen koostumus ja muut tiedot on asianmukaisesti ilmoitettu (1 mom.).

Lääkevalmisteen myyntilupaan voidaan liittää ehtoja, jos ne ovat tarpeen lääkkeen oikean ja turvallisen käytön varmistamiseksi (2 mom.).

Läkelain 91 §:n mukaan lääkemarkkinoinnissa on kannustettava lääkkeen asianmukaiseen käyttöön. Markkinoinnissa annettavien tietojen on oltava lääkkeen hyväksytyyn valmisteyhteenvedon tietojen mukaisia (1 mom.).

17.12.2012

Dnr 1918/4/11

Beslutsfattare: Justitieombudsman Petri Jääskeläinen

Föredragande: Referendarieråd Kaija Tanttinen-Laakkonen

SJUKVÅRDSDISTRIKTEN ANVÄNDER CANCERLÄKEMEDEL VID ÖGONSJUKDOM

1

KLAGOMÅLET

Klaganden kritiserade i den skrivelse riktat till riksdagens justitieombudsman 13.5.2011 det, att en cancermedicin med namnet Avastin används i den offentliga hälsovården som ögonmedicin.

- - -

3

BESLUT

3.1

Utlåtanden och utredningar

3.1.1

Social- och hälsovårdsministeriets utlåtande 21.9.2011

Ministeriet konstaterar i sitt utlåtande bl.a. följande.

Den verksamma substansen i läkemedlet Avastin är bevacizumab. Läkemedlet har beviljats försäljningstillstånd i Europeiska unionen genom det centraliserade systemet i januari 2005. De för preparatet godkända användningsändamålen är metastaserad tarm-, njur- och lungcancer. Enligt ett villkor som har fogats till försäljningstillståndet för Avastin bör preparatet användas under överinseende av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Försäljningstillståndets innehavare är läkemedelsföretaget Roche.

Den verksamma substansen i läkemedlet Lucentis är ranibizumab. Läkemedlet har beviljats försäljningstillstånd i Europeiska unionen genom det centraliserade systemet i januari 2007. De för preparatet godkända användningsändamålen är behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration och behandling av nedsatt syn på grund av diabetiska makulaödem eller makulaödem till följd av retinala venocklusioner. Försäljningstillståndets innehavare är läkemedelsföretaget Novartis.

Enligt lagen beslutar legitimerade läkare om medicinska undersökningar av en patient, ställer diagnos och beslutar om vården och behandlingen i samband därmed. Läkaren har också möjlighet att ordinera läkemedlet "off label", vilket innebär att läkemedlet ordineras av vårdmässiga skäl för andra användningsändamål än de som definieras i preparatsammandraget och har godkänts av försäljningstillståndsmyndigheten. Sådan off label -användning kan behövas exempelvis i fråga om små patientgrupper eller i situationer, där de primära vårdfor-

merna av en eller annan anledning inte kan användas. Off label -användning kan vara befogad också när behandling enligt försäljningstillståndet inte finns tillgänglig eller den inte kan användas av medicinska skäl som beror på patienten.

Av möjliga behandlingar används primärt sådana, om vilkas effekt och trygghet finns tillförlitligt belägg. Enligt social- och hälsovårdsministeriets förordning om förskrivning av läkemedel ska läkaren fästa särskild uppmärksamhet vid läkemedlets effekt, trygghet och pris. Bestämmelserna förpliktar inte läkaren att hålla sig till användningsändamålen enligt preparatsammandraget. När den som förskriver ett läkemedel för användning som avviker från dessa tar den som fattar beslut om behandlingen ett större ansvar än normalt för att valet är tryggt.

Off label -användning av Avastin för behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration påbörjades i USA i en situation, där Lucentis inte ännu hade försäljningstillstånd, men där dess effekt vid behandling av ifrågavarande sjukdom hade påvisats. Behandlingen påbörjades experimentellt, baserat på antagandet att bägge läkemedlen har samma effekt, emedan bägge molekylerna har samma bindningspunkt och effekt på endoteltillväxtfaktorn. Intresset för Avastin har sedermera ökat, emedan man med tiden har fått av läkemedelsföretagen oavhängiga forskningsdata om effekten av och tryggheten för bevacizumab. Enligt den senaste av NIH finansierade undersökningen (The CATT Research Group NEJM 2011;364(20):1897-1908) kan bevacizumab och ranibizumab betraktas som lika effektiva, men forskningsresultaten utesluter inte en skillnad i trygghet mellan de två läkemedlen.

Bevacizumab har använts för behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration, emedan det har betraktas som en med beaktande av priset bra lösning. Under läkemedelsbehandlingen injiceras preparatet Avastin eller Lucentis i ögats glaskropp. Doseringen förnyas med 1-3 månaders intervaller. Den dos som behövs vid injicering av bevacizumab i glaskroppen är 0,05 ml. Med en för intravenöst bruk avsedd bevacizumabdos kan behandlas 30-50 ögonpatienter, varvid läkemedelskostnaden för en behandling understiger 30 euro. Motsvarande kostnad för ranibizumab är över 1 000 euro.

Enligt sjukvårdsdistriktens chefsöverläkares åsikt finns det inte grunder för att upphöra med att använda bevacizumab vid behandling av åldersrelaterad makuladegeneration eller för att ändra på den vårdpraxis som är rådande vid sjukhusen i Finland.

Ministeriet anser, att läkarna enligt sitt övervägande har rätt att ordinera läkemedelspreparatet Avastin också för oftalmologiskt ändamål åt enskilda patienter. Verksamhetsenheterna inom hälsovården får emellertid inte instruera läkarkåren att använda endast off label -läkemedlet för sådant inofficiellt ändamål. För off label -ordinering bör föreligga tillräckliga vårdmässiga grunder, för behandlingen kan vara förenad med risker, som läkaren bör beakta när behandlingen genomförs. Ifall man i behandlingen av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration skulle övergå täckande från användning av bevacizumab (Avasti) till ranibizumab (Lucentis), vore den uppskattade kostnadsstegringen i Finland på årsbasis ca 20 miljoner euro.

3.1.2

Sjukvårdsdistriktens utredningar

Jag bad att Valvira lämnar mig utredningar om det, huruvida man i sjukvårdsdistrikten har instruerat de oftalmologiska enheterna att använda enbart preparatet Avastin för behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration. Valvira tillställde mig följande utredningar.

Utredning 4.1.2012 från samkommunen Södra Karelen social- och hälsovårdsdistrikt

Enligt utredningen används Lucentis alltid där det är fråga om för Lucentis godkända användningsändamål och det inte föreligger av patienten beroende vårdmässiga hinder för användning av läkemedlet.

Utredning 14.12.2011 från samkommunen Södra Österbottens sjukvårdsdistrikt

Enligt utredningen väljs Lucentis, om patienten har kardiovaskulära riskfaktorer. I övriga fall används Avastin. I patientanvisningen berättas inte, att det är fråga om off label -användning av Avastin.

Utredning 20.12.2011 från samkommunen Södra Savolax sjukvårdsdistrikt

Enligt utredningen används oftast Avastin, men också Lucentis är i användning. Av utredningen framgår inte, att åt patienterna skulle berättas om off label -användningen av Avastin.

Utredning 17.1.2012 från samkommunen Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt

Enligt utredningen används huvudsakligen Avastin. Lucentis används i någon mån. Av utredningen framgår inte, att åt patienterna skulle berättas om off label -användningen av Avastin.

Utredning 9.1.2012 från samkommunen Soster Östra Savolax sjukvårdsdistrikt

Enligt utredningen används huvudsakligen Avastin och Lucentis endast litet. I patientanvisningen hänvisas till oftalmologisk användning av Avastin, men berättas inte att det är fråga om off label -användning.

Utredning 23.12.1011 från samkommunen Landskapet Kajanaland

Enligt utredningen används enbart Avastin på grund av dess väsentligt billigare pris. Dess användning motiveras med det förmånliga priset. Av utredningen framgår inte, att åt patienterna skulle berättas om off label -användningen.

Utredning 11.1.2012 från samkommunen Egentliga Tavastlands sjukvårdsdistrikt

Enligt utredningen väljs Lucentis för säkerhets skull vid symptomatisk ateroskleros och kranskärlsjukdom. I övriga fall används Avastin. Av utredningen framgår inte, huruvida åt patienterna berättas att det är fråga om off label -användning av Avastin. I sjukvårdsdistriktet är man i färd att övergå till en praxis, där patienten om han så vill kan köpa det dyrare preparatet, och endast injiceringen av preparatet görs på ögonkliniken.

Utredning 17.1.2012 från samkommunen Kiuru Mellersta Österbottens specialsjukvård och basservice

Enligt utredningen används enbart Avastin, förutom efter särskilt övervägande Lucentis. Användningen av Avastin motiveras med ekonomiska skäl och forskningsdata. Enligt utredningen har social- och hälsovårdsministeriet gett tillstånd att använda Avastin enligt läkarens övervägande. Åt patienten berättas, att det är fråga om off label -användning av Avastin och att social- och hälsovårdsministeriet har gett tillstånd till dess användning enligt läkarens övervägande. Efter diskussion begärs patientens samtycke till behandlingen.

Utredning 16.1.2012 från samkommunen Mellersta Finlands sjukvårdsdistrikt

Enligt utredningen används huvudsakligen Avastin och Lucentis i någon mån. I patientanvisningen hänvisas till oftalmologisk användning av Avastin, men berättas inte att det är fråga om off label -användning.

Utredning 27.12.2011 från Carea samkommunen Kymmenedalens sjukvårds- och socialtjänster

Enligt utredningen används enbart Avastin. Tidigare har använts också Lucentis. I patientanvisningen hänvisas till oftalmologisk användning av Avastin, men berättas inte att det är fråga om off label -användning.

Utredning 24.1.2012 från samkommunen Lapplands sjukvårdsdistrikt

Enligt utredningen har överläkaren instruerat läkarna att använda medicinskt övervägande när de fattar beslut om Avastin -behandlingar. Av patienterna har begärts samtycken i enlighet med HALO-instruktionerna. Däremot omnämns inte, om åt patienterna i detta sammanhang också har berättats, att det är fråga om off label -användning av Avastin.

Utredning 28.12.2011 från samkommunen Länsi-Pohja sjukvårdsdistrikt

Enligt utredningen används enbart Avastin, förutom efter särskilt övervägande Lucentis. Användningen av Avastin motiveras med ekonomiska skäl och forskningsdata. Enligt utredningen har social- och hälsovårdsministeriet gett tillstånd att använda Avastin enligt läkarens övervägande. Åt patienten berättas, att det är fråga om off label -användning av Avastin och att ministeriet har gett tillstånd till dess användning. Efter diskussion begärs patientens samtycke till behandlingen.

Utredning 28.12.2011 från samkommunen Birkalands sjukvårdsdistrikt

Enligt utredningen används enbart Avastin förutom om patienten är en kvinna i fertil ålder. Vid behov går man in för att för patienterna motivera off label -användningen av Avastin genom att låta dem läsa medicinska artiklar, och ifall dessa inte är tillräckliga, bereds en möjlighet att diskutera med den ansvariga distriktsdirektören. I den skriftliga patientanvisningen hänvisas emellertid inte till off label -användning av Avastin.

Utredning 30.12.2012 från samkommunen Norra Karelens sjukvårds- och socialtjänster

Enligt utredningen används så gott som enbart Avastin. Användningen av Avastin motiveras med ekonomiska orsaker och forskningsdata. Enligt utredningen "är Avastin lika effektivt och tryggt som den jämförbara produkten Lucentis. Hälsovårdens etiska skyldighet är att eftersträva så kostnadseffektiva vårdformer som möjligt. Att använda ett avsevärt billigare, lika effektivt och tryggt läkemedel är i enlighet med denna skyldighet." I patientanvisningen hänvisas till oftalmologisk användning av Avastin, men berättas inte att det är fråga om off label -användning.

Utredning 24.1.2012 från samkommunen Norra Österbottens sjukvårdsdistrikt

Enligt utredningen används så gott som enbart Avastin. Vården av varje patient bedöms individuellt och behandlingsalternativen diskuteras med patienten. Patienterna har möjlighet att

stifta bekantskap med universitetssjukhusens chefsöverläkares ställningstagande till behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration. Som bilaga till utredningen finns Uleåborgs universitetssjukhus patientinformation, i vilken användningen av Avastin motiveras.

Utredning 3.1.2012 från samkommunen Norra Savolax sjukvårdsdistrikt

Enligt utredningen används både Avastin och Lucentis. Den vårdande läkaren får besluta om preparatet. Av utredningen framgår inte, att åt patienterna skulle berättas om off label -användningen av Avastin.

Utredning 15.12.2011 från samkommunen Päijät-Häme social- och hälsovård

Enligt utredningen är det primära behandlingsalternativet Avastin. Om patienten har kardiovaskulära riskfaktorer, väljs Macugen. Lucentis kan övervägas åt patienter som får biverkningar av Avastin. Av utredningen framgår inte, att åt patienterna skulle berättas om off label -användningen av Avastin.

Utredning 21.12.2011 av samkommunen Satakunta sjukvårdsdistrikt

Enligt utredningen används både Avastin och Lucentis. Användningen av Avastin har emellertid befästs i stor omfattning. Av utredningen framgår inte, att åt patienterna skulle berättas om off label -användningen av Avastin.

Utredning 5.1.2012 av samkommunen Vasa sjukvårdsdistrikt

Enligt utredningen används enbart Avastin, men produkterna ingår inte i basläkemedelssortimentet. Av utredningen framgår inte, att åt patienterna skulle berättas om dess off label -användning.

Utredning 23.12.2011 från samkommunen Egentliga Finlands sjukvårdsdistrikt

Enligt utredningen kan den behandlande läkaren välja fritt mellan Lucentis och Avastin (och Macugen). Enligt utredningen är det läkarens etiska och moraliska skyldighet att utnyttja resurserna på ett sätt som möjliggör att en så stor hälso nytta som möjligt uppnås. I utredningen konstateras, att det inte är moraliskt rätt, om 1 000 euro (Lucentis) används för behandling av ett öga, när användning av ett annat läkemedel (Avastin), som har samma effekt och kända trygghetsprofil, möjliggör behandling av 15.

3.1.3

Valviras utlåtande 20.4.2012 och dess permanenta sakkunnigas utlåtande 27.1.2012

Valvira förenar sig med det utlåtande som getts av dess permanenta sakkunniga inom oftalmologi.

Den permanenta sakkunniga konstaterar, att neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration innebär ett tillstånd, där ur nya blodkärl som fått sin början i åderhinnan under den seende näthinnan sipprar vätska, blodfetter och blod i omedelbar närhet av näthinnans område för skarpt seende. De nya ådrorna avancerar typiskt snabbt och blöder också lätt. Vätskesippningen får näthinnan att svälla och kan lösgöra den från pigmentepitelet. Patienten upplever detta som försämrad syn vid läsning, att raka streck blir krokiga samt vid framskridande sjukdom som ett bristområde i synfältets mitt. Synen kan försämrast starkt redan på några veckor.

Vid behandlingen av sjukdomen går man in för att täppa till eller förstöra den nya åder som uppkommit och att minska på svullnaden i näthinnan.

Enligt den permanenta sakkunniga är neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration den vanligaste behandlingsbara orsaken i alla västlännder till svag syn och synskador bland personer som passerat arbetsför ålder.

Den permanenta sakkunniga konstaterar, att som dominerande form för behandling av åldersrelaterad neovaskulär makuladegeneration kan betraktas intraokulär behandling med anti-kroppar vilka motverkar blodkärlens tillväxtfaktor och till vilka Avastin och Lucentis hör. Med stöd av de grunder vilka den permanenta sakkunniga framför i sitt sakkunnigutlåtande konstaterar Valvira, att läkemedlen kan betraktas som lika effektiva och att de har samma eventuella biverkningar.

Valvira förenar sig med den permanenta sakkunnigas utlåtande och konstaterar, att när läkaren väljer medicineringen bör läkaren inom ramen för tillgänglig kunskap och medel välja en så effektiv vård som möjligt. Av två lika effektiva behandlingar bör man välja den, vars biverkningar är mindre. Av två lika effektiva och trygga behandlingar bör man välja den, som är förmånligast vad kostnaderna beträffar. På dessa grunder kan användningen av Avastin betraktas som ändamålsenlig, när användningen baserar sig på patientspecifikt gjorda överväganden av nytta och risker och fattade vårdbeslut.

Enligt den permanenta sakkunniga kan Avastin befogat betraktas som det primära behandlingsalternativet i situationer, där patienten inte har individuella risker som är förenade med användning av antikroppar mot ådrornas tillväxtfaktor. Lucentis kan enligt nuvarande kunskap eventuellt vara ett bättre alternativ i situationer, där patienten har sådana riskfaktorer, såsom klart större risk för ateroskleros än den övriga befolkningen i samma ålder.

Försäljningstillståndet för Avastin anger, att det bör användas under överinseende av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Enligt den permanenta sakkunniga avser begränsningen användningen av Avastin vid vård av cancer, varvid den dos som ges intravenöst är månghundrafaldig jämfört med den dos som används för behandling av ögonsjukdomen, och kan leda till betydande biverkningar. Begränsningen är inte av betydelse när Avastin används intraokulärt. Enligt den permanenta sakkunniga kommer Avastin trots sin effektivitet inte någonsin att ha försäljningstillstånd för behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration, emedan innehavaren av försäljningstillståndet inte önskar ansöka om det av ekonomiska orsaker.

Valvira anser att enligt erhållna utredningar förefaller praxis för vård av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration att vara adekvat vid Södra Karelens, Södra Österbottens, Södra Savolax, Helsingfors och Nylands, Östra Savolax, Egentliga Tavastlands, Mellersta Österbottens, Mellersta Finlands, Lapplands, Länsi-Pohja, Birkalands, Norra Österbottens, Norra Savolax, Päijät-Häme, Satakunta och Egentliga Finlands sjukvårdsdistrikt.

Den permanenta sakkunniga konstaterar, att tillgängliga forskningsresultat inte tyder på, att Lucentis ens för riskpatienter skulle vara ett klart bättre alternativ än Avastin. Tryggande av patientsäkerheten och behovet av ytterligare data talar emellertid för att Lucentis är det primära för ovan nämnda riskgrupper. Med hänvisning till detta samt till social- och hälsovårdsministeriets utlåtande konstaterar Valvira, att praxis vid Kajanalands, Kymmenedalens, Norra Karelens och Vasa sjukvårdsdistrikt, enligt vilken endast Avastin står till förfogande, i ljuset av nuvarande kunskap inte kan betraktas som helt adekvat med tanke på patientsäkerheten.

3.1.4

Social- och hälsovårdsministeriets utlåtande 10.10.2012

Ministeriet hänvisar till Fimeas 27.7.2013 publicerade meddelande "Bevasitsumabin silmänsisäiseen käyttöön liittyy riskejä" (Intraokulär användning av bevacizumab är förenad med risker).

Ministeriet upprepar vad det har konstaterat i sitt tidigare utlåtande från 21.9.2011, enligt vilket för off label -ordinerings av läkemedel bör föreligga tillräckliga vårdmässiga grunder. Ministeriet konstaterar, att enligt social- och hälsovårdsministeriets förordning om förskrivning av läkemedel skall läkemedelsförskrivaren iaktta de begränsningar som försäljningstillståndet medför eller som behörig myndighet i övrigt fastställt. Läkemedelsförskrivaren skall också beakta eventuella användningsrekommendationer. Enligt det av Fimea publicerade meddelandet är intraokulär användning av bevacizumab förenad med risker. Den vårdande läkaren bör beakta detta, när vården av patienten planeras och genomförs.

3.1.5

Fimeas utlåtande 10.12.2012

I min till Fimea riktade begäran om utlåtande hänvisade jag till det av Fimea publicerade meddelandet om läkemedelssäkerhet "Bevasitsumabin silmänsisäiseen käyttöön liittyy riskejä". Jag bad Fimea att i sitt utlåtande särskilt ägna uppmärksamhet åt det ställe i meddelandet, enligt vilket intraokulär tillförsel av bevacizumab i stället för ranibizumab inte kan motiveras med medicinska skäl.

Fimea konstaterar i sitt utlåtande bl.a. följande.

Att introducera ett läkemedel på marknaden kräver ett försäljningstillstånd som har beviljats av antingen Europeiska kommissionen eller av den nationella läkemedelsmyndigheten i en medlemsstat i Europeiska unionen, vilket förutsätter godtagbar kvalitet och ett positivt förhållande risk/nytta på de användningsområden som ansöks för läkemedlet. Läkemedlets effekt och trygghet undersöks i noggrant övervakade kliniska läkemedelsundersökningar före användningsområdena kan godkännas. Efter det att försäljningstillstånd har beviljats för läkemedlet följs preparatets effekt och trygghet upp på alla dess användningsområden i enlighet med ett riskhanteringsprogram som har godkänts av myndigheten.

Både ranibizumab och bevacizumab binder sig till VEGF -tillväxtfaktorn. Enligt Fimeas åsikt innebär detta emellertid inte, att läkemedlen kunde användas som ersättningar för varandra.

Avastin används i ett flertal länder, bland dem Finland, förutom för de godkända användningsområdena också som intraokulär injektion för behandling av åldersrelaterad makuladegeneration. Dess likartade effekt jämfört med ranibizumab har påvisats med två läkemedelsundersökningar. Däremot är uppgifterna om dess trygghet vid intraokulär tillförsel bristfälliga.

I Avastins sammansättning, styrka, varaktighet och förpackningsstorlek har inte beaktats eventuell intraokulär användning.

Effekten av och tryggheten för bevacizumab och ranibizumab har jämförts i bl.a. två forskareminerade kliniska läkemedelsundersökningar, CATT (två års uppföljning) och IVAN (ett års uppföljning). I båda undersökningarna konstaterades trendmässigt ökade biverkningar i Avastin-gruppen. En del av de rapporterade skadorna var extraokulära. Av denna anledning

följer Europeiska läkemedelsverket effektiverat med också de systemiska skador som är förenade med intraokulär användning av bevacizumab. På grund av det begränsade antal patienter som omfattats av undersökningen kunde möjligheten av sällsynta skador som är förenade med bevacizumab och ranibizumab inte jämföras tillförlitligt. För utredande av sällsynta skador, såsom ögoninfektioner, har myndigheterna till sitt förfogande bl.a. de misstänkta allvarliga biverkningar som har rapporterats av yrkespersoner inom hälsovården. Allmänt taget har det uppskattats att av allvarliga skador av läkemedel rapporteras endast ca tio procent. Man kan befogat anta, att om skador som förekommit vid off label -användning rapporteras ännu mer sällan.

Till Läkemedelsverket och Fimea har under åren 2007–2012 rapporterats sju misstänkta allvarliga biverkningar i samband med behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration med Avastin. Av dem har fem gällt intraokulär infektion. Europeiska läkemedelsverkets arbetsgrupp för läkemedelstrygghet analyserade de rapporter om biverkningar vid intraokulär användning av Avastin som kommit till Europeiska läkemedelsverkets kännedom 1.11.2009–31.12.2010, av vilka 291 rapporter var medicinskt verifierade och av dem gällde 179 skador på ögonen. Den vanligaste skadan var ögoninfektion.

De intraokulära skador som har konstaterats i samband med användning av Avastin kan bero på själva produkten eller tillförselgreppet. De infektionsskador som beror på Avastin kan för sin del bero på organismens immunreaktion mot lokalt tillfört Avastin eller på mikrobkontamination från preparatet. Förpackningen med Avastin är avsedd att användas på en gång och där finns inga substanser som förhindrar mikrotillväxt. När patienter ges Avastin intraokulärt tas från läkemedelsförpackningen flera doser för skilda patienter, varvid kontaminationsrisken ökar. De till myndigheterna rapporterade ögoninfektionerna har emellanåt förekommit som anhopningar av fall, vilkas gemensamma nämnare är det apotek/den inrättning som har berett läkemedlet i tillförselskick. Detta tyder starkt på att fördelning av en för engångsbruk avsedd förpackning på flera patienter leder till att produktens kvalitet försämras, i synnerhet till mikrobkontamination.

Fimea besvarar frågan Varför är intraokulär användning av Avastin/bevacuzumab inte medicinskt befogad? på följande sätt:

- Effekten av och tryggheten för Avastin för intraokulär behandling har inte undersökts på av försäljningstillståndet förutsatt grundligt sätt och dess sammansättning och förpackning har inte planerats för intraokulär dosering.
- På den finländska marknaden finns för behandling av makuladegeneration en produkt med försäljningstillstånd (Lucentis). Dess effekt och trygghet vid intraokulär användning har påvisats på det sätt som författningarna om försäljningstillstånd förutsätter.
- Bevacizumabs och ranibizumabs struktur, funktionella egenskaper och passage i vävnaderna samt elimination är olika, vilket kan leda till skillnader i effekt och trygghet.
- De gjorda forskareminerade jämförande undersökningarna har inte fört fram vårdmässiga fördelar i användning av Avantis jämfört med Lucentis. Däremot finns det tecken på, att användning av Avastin är förenad med en ökad risk för biverkningar.
- Intraokulär användning av Avastin förutsätter att förpackningen öppnas och fördelas på mindre doser före tillförseln. Detta är förenat med en risk för bakteriekontamination. Användning av Avastin har varit förenad med flera allvarliga ögoninfektioner, vilka möjligen är en följd av hur preparatet har hanterats och förvarats före tillförseln. Sådana fall har rapporterats också i Finland.

Sammanfattningsvis konstaterar Fimea, att för vård av sjukdom borde primärt användas ett läkemedelspreparat med försäljningstillstånd, om ett sådan finns att tillgå. Så som konstateras

i social- och hälsovårdsministeriets utlåtande 21.9.2011, används av möjliga behandlingar primärt sådana, om vilkas effekt och trygghet finns tillförlitligt belägg. Sett ur perspektivet för läkemedelstillsynen är off label -användning av ett läkemedel befogad i situationer, där ett för ifrågavarande användningsändamål godkänt preparat med försäljningstillstånd inte finns på marknaden i Finland eller när läkemedlet med försäljningstillstånd inte har gett önskat behandlingsresultat eller det inte kan användas exempelvis på grund av biverkningar.

3.2

De finländska myndigheternas ställningstaganden angående off label -användning av Avastin

I Finland har myndigheterna inom hälsovården och läkemedelsförsörjningen tagit ställning till off label -användning av Avastin i den offentliga hälsovården för behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration.

Läkemedelsverket

Fimeas föregångare Läkemedelsverket riktade 5.6.2007 till de oftalmologiska enheterna vid universitets- och centralsjukhusen ett brev (dnr. 3275/0 5 1/2007), som hade rubricerats "Bevasitsumabin (Avastin) käyttö silmänpohjan kostean ikärappeutuman hoidossa ei ole perusteltua" (Användning av bevacizumab (Avastin) i behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration är inte befogad). Brevet gavs för kännedom också åt de dåvarande länsstyrelsernas social- och hälsovårdsavdelningar. Läkemedelsverket konstaterade i sitt brev, att för behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration har på senare getts försäljningstillstånd åt och finns tillgängliga i Finland tre läkemedelspreparat: verteporfin (Visudyne), pegaptanib (Macugen) och ranibizumab (Lucentis). Läkemedelsverket hänvisade till de användningsområden som godkänts i försäljningstillståndet för Avastin, till vilka behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration inte hör, och till det med försäljningstillståndet förenade villkoret, enligt vilket Avastin bör användas endast under överinseende av en läkare specialiserad på cancerbehandling. Läkemedelsverket konstaterade vidare, att representanten för innehavaren av försäljningstillståndet för Avastin, Roche Oy, inte planerar att utveckla bevacizumab för oftalmologiskt bruk och att på Avastin inte har gjorts på okulär dosering riktade undersökningar av tryggheten eller hållbarheten. På grundval av dessa omständigheter konstaterade Läkemedelsverket, att användning av bevacizumab (Avastin) vid oftalmologiska indikationer inte är befogad.

Social- och hälsovårdsministeriet

Social- och hälsovårdsministern tog 12.10.2007 ställning till off label -användning av Avastin vid behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration. Hon besvarade riksdagsledamot Hannakaisa Heikkinens skriftliga spörsmål (SS 318/2007 rd), som gällde användning av godkända läkemedel för behandling av andra sjukdomar.

I sitt svar konstaterade ministern, att preparatet Avastin har använts mot våt makuladegeneration innan försäljningstillstånd för preparatet Lucentis beviljades. Vissa ögonläkare fortsätter ännu att använda Avastin för sina patienter. Också i andra länder finns det läkare som handlar så här och det har skrivits om saken i internationella medicinska tidskrifter.

Ministern hänvisade till lagen om yrkesutbildade personer inom hälso- och sjukvården och social- och hälsovårdsministeriets förordning om förskrivning av läkemedel. Hon konstaterade, att bestämmelserna inte binder läkaren att ordinera läkemedlet enbart för de ändamål som har godkänts i försäljningstillståndet. Han eller hon kan ordinera läkemedlet också för andra medi-

cinskt grundade ändamål om det finns befogade skäl till det. Ministern framförde att "Social- och hälsovårdsministeriet anser att läkare har rätt att enligt eget övervägande ordinera enskilda patienter preparatet Avastin också för oftalmologiskt bruk, under förutsättning att preparatet används under överinseende av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Verksamhetsenheter inom hälso- och sjukvården får ändå inte ge läkarkåren anvisningar att använda läkemedlet systematiskt för en sådan inofficiell indikation."

HALO-gruppen

Den s.k. HALO-gruppen, som fungerar i anslutning till FinOhta-enheten, osm utvärderar kostnadseffekterna av teknologier inom hälsovården, utarbetade år 2008 för Suomen Lääkärilehti en översiktsartikel om de olika behandlingsalternativen vid behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration. Utvärderingen baserade sig på en litteraturöversikt, och på basis av rapporten gav HALO-gruppen sin rekommendation angående användning av Avastin: "Kan användas på basis av individuellt övervägande och med patientens samtycke, till dess att jämförande undersökningar har slutförts". HALO-gruppen hänvisade till Läkemedelsverkets negativa ställningstagande med att nämna, att "Läkemedelsverket har fäst uppmärksamhet vid från det officiella användningsändamålet avvikande (off label) -användning av bevacizumab".

Chefsöverläkarna vid universitetssjukhusen

Chefsöverläkarna vid universitetssjukhusen offentliggjorde i nummer 22/2011 av Suomen Lääkärilehti ett gemensamt uttalande med rubriken "Johtajaylilääkärit eivät muuta silmänpohjan ikärappeutuman hoitokäytäntöä" (Chefsöverläkarna ändrar inte på praxis vid behandling av åldersrelaterad makuladegeneration). I uttalandet konstaterades bl.a. följande:

Läkemedelsbehandlingen av åldersrelaterad makuladegeneration har väckt debatt. Vi behandlade vid ett möte för universitetssjukhusens chefsöverläkare i maj behandling av åldersrelaterad makuladegeneration utgående från den i NEJM publicerade CATT-undersökningen. Vi var eniga om att det inte finns grund för att upphöra med att använda bevacizumab och att ändra på den vårdpraxis som är rådande i de finländska sjukhusen.

Disproportionen mellan hälsovårdens resurser och de möjligheter som den medicinska vetenskapen alstrar växer. Hälsovårdens resurser måste riktas så, att med dem produceras så mycket hälsa som möjligt.

Fimea

Fimea publicerade 27.7.2012 ett meddelande om läkemedelssäkerhet "Bevasitsumabin silmänsisäiseen käyttöön liittyy riskejä" (Intraokulär användning av bevacizumab är förenad med risker). Fimea konstaterar i sitt meddelande om läkemedelssäkerhet följande:

Fimea uppmanar ögonläkarna att beakta de varningar som framförs i preparatsammandraget om Avastin.

Bevacizumab (Avastin) är ett för intravenöst bruk avsett biologiskt läkemedel mot cancer, vars objekt är tillväxtfaktorn i blodkärlens endotel (VEGF). För bevacizumab har som användningsändamål godkänts ett flertal cancertyper.

VEGF är en betydelsefull faktor också vid neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration samt vid svullnad av makula, näthinna, som orsakas av diabetes eller ventrombos. För intra-

okulärt bruk vid dessa sjukdomar finns ett läkemedel med försäljningstillstånd ranibizumab (Lucentis). Både Avastin och Lucentis har fått försäljningstillstånd i det centrala förfarande med försäljningstillstånd som koordineras av Europeiska läkemedelsverket.

Avastin används vid flera sjukhus utöver de godkända användningsändamålen som intraokulär injektion för behandling av åldersrelaterad makuladegeneration. Dess effekt har påvisats i två läkemedelsundersökningar. Däremot är uppgifterna om dess trygghet vid intraokulär dosering bristfälliga.

Bevacizumab har inte utvecklats för intraokulär behandling. Intraokulär användning av Avastin förutsätter att förpackningen öppnas och fördelas på mindre doser i sprutorna före tillförseln. Detta är förenat med en risk för kontamination. Användning av Avastin har varit förenad med flera allvarliga ögoninfektioner, vilka möjligen är en följd av hur preparatet har hanterats och förvarats före tillförseln. Sådana fall har rapporterats också i Finland.

På krav av Europeiska läkemedelsverket har i preparatsammandraget och bipacksedeln om Avastin lagts till varningar för intraokulär användning.

Allmänt taget borde för behandling av en sjukdom alltid användas ett preparat med försäljningstillstånd, om ett sådant finns tillgängligt. Den som ordinerar läkemedlet ansvarar för utomindikationisk användning av läkemedlet (off label) och han/hon bör ha goda grunder för att avvika från de godkända användningsändamålen. Intraokulär tillförsel av bevacizumab i stället för ranibizumab kan inte motiveras med medicinska skäl.

3.3

Ställningstaganden av utländska myndigheter till off label -användning av Avastin

Europeiska läkemedelsverket

Europeiska läkemedelsverket har i augusti 2012 förutsatt att till preparatsammandraget om Avastin läggs till följande text vid punkten 4.4 (Varningar och försiktighet):

"Intravitreal användning

Avastin är inte formulerad för intravitreal användning.

Ögon

Enskilda fall och kluster av allvarliga ögonbiverkningar har rapporterats från ej godkänd intravitreal användning av Avastin från injektionsflaskor godkända för intravenös administrering hos cancerpatienter. Dessa biverkningar inkluderade infektiös endoftalmit, intraokulär inflammation såsom steril endoftalmit, uveit och vitrit, näthinneavlossning, ruptur av retinalt pigmentepitel, höjt intraokulärt tryck, intraokulär blödning såsom blödning i glaskroppen eller näthinneblödning och konjunktivalblödning. Några av dessa biverkningar har resulterat i varierande grad av synnedsättning, inklusive permanent blindhet.

Systemiska effekter efter intravitreal användning

En minskning av cirkulerande VEGF-koncentration har påvisats efter intravitreal anti-VEGF-behandling. Systemiska biverkningar inklusive icke-okulära blödningar och arteriella tromboemboliska reaktioner har rapporterats efter intravitreal injektion av VEGF-hämmare, och det finns en teoretisk risk att dessa reaktioner kan relateras till VEGF-hämning."

I den bipacksedeltext som är bilaga till preparatsammandraget har förutsatts följande tillägg vid punkten 4 (Eventuella biverkningar)

”Avastin har utvecklats och tillverkats för att behandla cancer genom injektion i blodet. Det har inte utvecklats eller tillverkats för injektion i ögat. Det är därför inte godkänt att användas på detta sätt. När Avastin injiceras direkt i ögat (ej godkänd användning) kan följande biverkningar förekomma:

- infektion eller inflammation i ögongloben,
- rödhet i ögat, små partiklar eller prickar/fläckar i synfältet, ögonsmärta,
- att se ljusblixtar i samband med prickar/fläckar vilket övergår till en viss synförlust,
- ökat tryck i ögat,
- blödning i ögat”

Livsmedels- och läkemedelsverket i USA

Livsmedels- och läkemedelsverket i USA (United States Food and Drug Administration, FD) har år 2009 varnat för intraokulär användning av Avastin på grund av risken för ögoninfektioner.

Läkemedelsverket i Sverige

Läkemedelsverket i Sverige har på sina webbsidor i mars 2012 framfört sin oro för off label-användning av Avastin och har rekommenderat att ett preparat med försäljningstillstånd alltid används när det är möjligt.

Hälsovårdsverket i Frankrike

Hälsovårdsverket i Frankrike, som är underställt det franska social- och hälsovårdsministeriet, har i juli 2012 gett en instruktion om lagstiftning som gäller ex tempore -preparat och i synnerhet förpackning av preparatet Avastin i sprutor före injektioner som ska ges i ögats glaskropp. I instruktionen har konstaterats, att färsk publikationer har bekräftat uppfattningen, att oftalmologisk användning av preparatet Avastin är förenad med risker. Vidare har i instruktionen konstaterats, att aseptisk fördelning av bevacizumablösning i sprutor för injicering i ögats glaskropp är förbjuden, emedan det finns tillgängligt ett för detta ändamål lämpat läkemedelspreparat (Lucentis), som har försäljningstillstånd vid behandling av åldersrelaterad makuladegeneration och som har tillverkats och förpackats uttryckligen för injektioner som ges i ögats glaskropp.

Läkemedels- och hälsoproduktverket i Belgien

Läkemedels- och hälsoproduktverket i Belgien har i juli till landets ögonläkare sänt ett brev, i vilket det har meddelat om sin ståndpunkt till användning av Avastin i behandling av ögonsjukdomar. Enligt brevet är det för närvarande inte att rekommendera att bevacizumab används för behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration.

Läkemedelsverket i Italien

Läkemedelsverket i Italien har i oktober 2012 gett ett meddelande om intraokulär användning av Avastin. I meddelandet har nämnts, att användning av Avastin i behandling av ögonsjukdomar har strukits helt i förteckningen över läkemedelsbehandlingar som ersätts ur sjukförsäkringsmedel. De vårdande läkarna har efter detta kunnat använda Avastin för behandling av

ögonsjukdomar endast ifall patienten inte kan behandlas med något sådant läkemedelspreparat, som har ett användningsändamål som försäljningstillståndsmyndigheten har beviljat för ifrågavarande sjukdom.

3.4

Centrala rättsnormer

3.5

Juridisk bedömning

3.5.1

Den juridiska grunden för off label -ordinering av läkemedel

Läkemedelslagen avser att upprätthålla och främja tryggheten i fråga om läkemedel och deras användning samt en ändamålsenlig användning av läkemedel. Den allmänna planeringen och styrningen av och tillsynen över läkemedelsförsörjningen hör till Fimea, som är underställt social- och hälsovårdsministeriet.

Enligt 20 a § i läkemedelslagen förutsätter försäljning av ett läkemedelspreparat till allmänheten eller annat utlämnande av ett läkemedelspreparat till konsumtion att Fimea har beviljat tillstånd för preparatet eller registrerat det i enlighet med läkemedelslagen eller att en institution inom Europeiska unionen har beviljat försäljningstillstånd för preparatet.

I 21 § i läkemedelslagen föreskrivs om förutsättningarna för beviljande av försäljningstillstånd, när Fimea beviljar försäljningstillståndet. Enligt bestämmelsen förutsätter beviljande av försäljningstillstånd bl.a. att preparatet inte kan anses vara farligt för patientens hälsa, då preparatets nyttiga verkningar bedöms mot de risker som hänför sig till dess kvalitet, säkerhet och effekt (förhållandet risk/nytta) och att verkningarna av läkemedelssubstansen och läkemedelspreparatet har utretts vid adekvata prekliniska och kliniska prövningar.

I samband med att försäljningstillståndet beviljas godkänns för läkemedelspreparatet ett preparatsammandrag. I preparatsammandraget har sammanställts de med tanke på läkemedelspreparatets användning centrala uppgifterna om dess egenskaper, effekt och trygghet. I preparatsammandragets punkt Användningsändamål (4.1) anges de användningsändamål, för vilka läkemedlet kan användas enligt försäljningstillståndets villkor. I preparatsammandragets punkt 4.2 anges läkemedelspreparatets dosering och tillförsätsätt.

Varje patient har enligt 3 § i patientlagen rätt till sådan hälso- och sjukvård av god kvalitet som hans eller hennes hälsotillstånd förutsätter. Till en god vård hör, att varje patients vårdbehov bedöms individuellt. Bedömningen av det behov av vård som patientens hälsotillstånd kräver ska baseras på medicinskt godtagbara kriterier. Patienten har inte rätt att få vilken som helst vård som han eller hon önskar, utan den vård som ges bör vara medicinskt motiverad. Till en god vård hör, att patienten behandlas med ett sådant läkemedelspreparat, till vars godkända användningsändamål patientens sjukdom hör, om ett sådant läkemedelspreparat finns tillgängligt och för dess användning inte finns vårdmässiga hinder som beror på patienten.

Enligt 22 § i lagen om yrkesutbildade personer beslutar legitimerade läkare om medicinska undersökningar av en patient, ställer diagnos och beslutar om vården och behandlingen i samband därmed. Legitimerade läkare har rätt att ordinera läkemedel från apotek för medicinskt eller medicinsk-vetenskapligt behov, med iakttagande av vad som därom stadgas eller bestäms särskilt. Social- och hälsovårdsministeriet kan vid behov meddela närmare föreskrif-

ter och anvisningar om ordination av läkemedel.

I förordningen om förskrivning av läkemedel bestäms om de grunder som bör beaktas när ett läkemedel förskrivs. En läkemedelsförskrivare får förskriva läkemedel bara till den vars behov av medicinering han eller hon försäkrat sig om genom egen undersökning eller på något annat tillförlitligt sätt. Särskild uppmärksamhet skall fästas vid hur nödvändig medicineringen är och vid det förskrivna läkemedlets effekt, trygghet och pris.

Läkemedelsförskrivaren skall iaktta de begränsningar som försäljningstillståndet medför eller som behörig myndighet i övrigt fastställt. Läkemedelsförskrivaren skall också beakta eventuella användningsrekommendationer.

Med off label -ordinerings av ett läkemedel avses att läkemedlet av vårdmässiga skäl ordinerar för ett annat användningsändamål än det som nämns i det av försäljningstillståndsmyndigheten godkända preparatsammandraget. Om off label -ordinerings av läkemedel finns inte särskilda bestämmelser, men enligt hävdvunnen praxis har off label -ordinerings ansetts basera sig på 15 § i lagen om yrkesutbildade personer, som berör de yrkesetiska skyldigheterna för yrkesutbildade personer inom hälsovården. En yrkesutbildad person inom hälso- och sjukvården skall i sin yrkesutövning tillämpa allmänt godtagna och beprövade metoder enligt sin utbildning, som han hela tiden skall försöka komplettera.

15 § i lagen om yrkesutbildade personer har ansetts berättiga läkaren till att han av vårdmässiga skäl vid behov också tyr sig till off label -ordinerings av läkemedel åt patienten. I dessa fall uppfyller läkaren sin yrkesetiska skyldighet i fråga om vården av patienten. Enligt social- och hälsovårdsministeriet kan off label -användning behövas exempelvis i fråga om små patientgrupper eller i situationer, där de primära vårdformerna av en eller annan anledning inte kan användas. Off label -användning kan enligt ministeriet vara befogad också när behandling enligt försäljningstillståndet inte finns tillgänglig eller den inte kan användas av medicinska skäl som beror på patienten.

Enligt 7 § i grundlagen har alla rätt till personlig frihet och integritet. Enligt regeringens proposition till grundlagsreformen ingår individens självbestämmanderätt i den personliga friheten. Den personliga friheten har karaktären av "en allmän grundläggande fri- och rättighet, som inte bara skyddar människans fysiska frihet utan också hennes viljas frihet och självbestämmanderätt" (RP 309/1993).

Läkarens i 22 § i lagen om yrkesutbildade personer föreskrivna kliniska autonomi - dvs. att besluta om medicinska undersökningar av en patient, ställa diagnos och besluta om vården och behandlingen i samband därmed – begränsas av principen om patientens självbestämmanderätt.

Enligt patientlagen skall vården och behandlingen ges i samförstånd med patienten (6 § 1 mom.). I regeringens proposition till patientlagen konstateras, att syftet med bestämmelsen är att i enlighet med principen om självbestämmande patientens samtycke ska vara en förutsättning för att vården är tillåten (RP 185/1991).

Denna utgångspunkt i patientlagen innebär principen om informerat samtycke (informed consent). Enligt principen förutsätts av ett giltigt samtycke, att åt den som gett samtycket har getts tillräckligt med information, den som ger samtycket har förstått den givna informationen, den som ger sitt samtycke har gett samtycket frivilligt och den som ger samtycket har haft förmåga att ge samtycket.

Principen om informerat samtycke förutsätter för det första att tillräcklig information ges åt patienten. Om patientens rätt att få information föreskrivs i patientlagens 5 §. Bestämmelsen har enligt lagens förarbeten ett direkt samband med patientens i 6 § reglerade självbestämmanderätt. Informationen är viktig för patienten, så att han skall kunna överväga att samtycka till vården. Den information som ska ges åt patienten preciseras i lagen som "upplysningar om sitt hälsotillstånd, vårdens och behandlingens betydelse, olika vård- och behandlingsalternativ och deras verkningar samt om andra omständigheter som hänför sig till vården och behandlingen och som har betydelse då beslut fattas om hur patienten skall vårdas". Patientens rätt till information är av väsentlig betydelse för att främja öppenhet och förtroende i förhållandet mellan patienten och de yrkesutbildade personerna inom hälso- och sjukvården. Informationens omfattning och innehåll bör avvägas enligt envar patients individuella behov av information. I lagens förarbeten understryks, att vårdpersonalen bör ge den av lagen förutsatta informationen åt patienten på eget initiativ och inte endast på patientens begäran.

Analogt med principen om informerat samtycke betonas i patientlagen den åt patienten givna informationens förståelighet. Upplysningarna ska ges "på ett sådant sätt att patienten i tillräcklig utsträckning förstår innebörden av dem" (5 § 2 mom.). Av denna anledning bör undvikas ett professionellt språkbruk som patienten inte förstår. I lagens förarbeten konstateras, att när upplysningarna ges bör beaktas patientens personliga egenskaper såsom åldern.

Samtycket är giltigt endast om det har getts frivilligt. När samtyckets frivillighet bedöms kan man stöda sig på de synpunkter, som tillämpas på rättshandlingar som avses i lagen om rättshandlingar på förmögenhetsrättens område (228/1929). Man får inte försöka tvinga patienten att samtycka till vårdåtgärden exempelvis genom att hota med att avbryta vården. Omfattningen av detta krav på frivillighet framgår av patientlagens bestämmelse, enligt vilken om patienten vägrar ta emot en viss vård eller behandling, "skall den i mån av möjlighet och i samförstånd med honom ges på något annat sätt som är godtagbart från medicinsk synpunkt" (6 § 1 mom.).

Att samtycket ska vara giltigt förutsätter likaså att patienten har förmåga att ge samtycke.

Enligt 5 § i förordningen om förskrivning av läkemedel skall om behandling med läkemedel överenskommas i samförstånd med patienten. Läkemedelsförskrivaren skall ge patienten tillräcklig information om läkemedlets ändamål och användning.

Ovan nämnda bestämmelser innebär, att läkaren inte kan ordinera läkemedel off label utan att åt patienten berättas att sådana omständigheter är för handen, dvs. att det är fråga om att ordinera läkemedlet för ett annat användningsändamål än det som nämns i det av försäljnings-tillståndsmyndigheten godkända preparatsammandraget. Läkaren ska för patienten också klargöra vilka de vårdmässiga skälen är till att han avser att ordinera läkemedlet off label. När läkaren ordinerar läkemedlet utöver dess officiella användningsändamål accentueras läkarens ansvar för patientens vård och läkarens skyldighet att informera patienten.

Patientens självbestämmanderätt innebär, att patienten har rätt att neka till off label -användning av läkemedlet. Härvid bör patienten i mån av möjlighet vårdas i samförstånd med honom på ett annat medicinskt godtagbart sätt; i fråga om off label -användning innebär detta, att patienten har rätt att bli behandlad med ett sådant läkemedelspreparat, till vars godkända användningsändamål patientens sjukdom hör, om ett sådant läkemedelspreparat finns tillgängligt och för dess användning inte finns vårdmässiga hinder som beror på patienten.

3.5.2

Sjukvårdsdistriktens förfarande

Av sjukvårdsdistrikten används endast i Södra Karelen sjukvårdsdistrikt Lucentis för behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration hos patienten. Lucentis används alltid när det inte föreligger av patienten beroende vårdmässiga hinder för användning av det. Jag konstaterar, att vårdpraxis i detta sjukvårdsdistrikt är adekvat.

I Kajanalands, Kymmenedalens och Vasa sjukvårdsdistrikt används för behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration hos patienten enbart Avastin. I dessa sjukvårdsdistrikt ges Avastin åt alla patienter som lider av ifrågavarande sjukdom, också åt de patienter som har riskfaktorer som nämns i Valviras och dess permanenta sakkunnigas sakkunnigutlåtanden, såsom klart större risk för ateroskleros än den övriga befolkningen i samma ålder. I dessa sjukvårdsdistrikt använder ögonläkarna enbart Avastin; patienterna har inte alls möjlighet att få för behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration avsett läkemedel med försäljningstillstånd. Jag konstaterar, att vårdpraxis i dessa sjukvårdsdistrikt inte är adekvat.

I övriga sjukvårdsdistrikt, dvs. Södra Österbottens, Södra Savolax, Helsingfors och Nylands, Östra Savolax, Egentliga Tavastlands, Mellersta Österbottens, Mellersta Finlands, Lapplands, Länsi-Pohja, Birkalands, Norra Karelen, Norra Österbottens, Norra Savolax, Päijät-Häme, Satakunta och Egentliga Finlands sjukvårdsdistrikt används för behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration huvudsakligen Avastin.

Jag konstaterar, att en patient som lider av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration får för sin sjukdom antingen Avastin eller Lucentis beroende på till vilket sjukvårdsdistrikt patientens hemkommun hör. I samband med grundlagsreformen betonades, att det offentligas skyldighet är att främja faktisk jämlikhet i samhället. Grundlagens bestämmelse om jämlikhet, 6 §, förverkligar således också den allmänna värdeutgångspunkten i grundlagens 1 § att främja rättvisa i samhället. I bestämmelsen om jämlikhet ingår kravet på lika behandling i likadana fall. Bestämmelsen begränsar sålunda också olikheter i kommunernas serviceurval och i sätten att ordna servicen. När man utvärderar hur hälsovårdsservicen förverkligas bör uppmärksamhet ägnas förutom åt jämlikheten mellan kommunens invånare också åt jämlikheten mellan invånare i skilda kommuner. Hälso- och sjukvårdslagens syfte är att sörja för lika tillgång, kvalitet och patientsäkerhet när det gäller den service som befolkningen behöver (2 § 3 punkten).

Det förefaller som att i de flesta sjukvårdsdistrikt berättar man inte åt patienten, att det vid oftalmologisk användning av Avastin är fråga om off label -användning av läkemedlet. I en del sjukvårdsdistrikt presenteras frågeställningen angående off label -användning av läkemedlet för patienten på ett sätt, som är ägnat att hindra patienten från att utöva sin rätt att neka till användning av Avastin. I ett sjukvårdsdistrikt är man i färd att införa ett förfarande, där patienten vägleds att köpa preparatet Lucentis på egen bekostnad från apoteket. I två sjukvårdsdistrikt motiveras off label -användningen av Avastin med hänvisning till att social- och hälsovårdsministeriet gett tillstånd att använda Avastin enligt läkarens övervägande.

I de sjukvårdsdistrikt, där både Avastin och Lucentis används, har patienterna inte alltid de facto frihet att välja Avastin eller Lucentis. På basis av erhållna utredningen är detta fallet exempelvis i Birkalands och Egentliga Tavastlands sjukvårdsdistrikt.

Hos Ögoncentralen vid Tammerfors universitetssjukhus i Birkalands sjukvårdsdistrikt ges åt patienterna ett meddelande, i vilket konstateras, att Avastin och Lucentis är lika effektiva och trygga. I meddelandet berättas emellertid inte, att Avastin saknar försäljningstillstånd för oftalmologiska användningsändamål. Patienter som tvivlar på användningen av Avastin låter man läsa artiklar av universitetssjukhusens chefsöverläkare och professor Kai Kaarniranta. Patienter som ännu efter dessa artiklar tvivlar på det adekvata i att använda Avastin, bereds en möjlighet att diskutera med Ögoncentralens ansvariga distriktsdirektör. Enligt min åsikt är det fråga om ett tendentiöst förfarande som syftar till att få patientens samtycke.

Egentliga Tavastlands sjukvårdsdistrikt är i färd att övergå till en praxis, där patienten om han så vill kan köpa det dyrare preparatet med recept, och endast preparatets injicering i ögat skulle göras på ögonkliniken. Ett sådant förfarande strider mot 68 § i hälso- och sjukvårdslagen. Enligt 68 § i hälso- och sjukvårdslagen ansvarar sjukhuset för läkemedel som ges vid öppen mottagning på ett sjukhus, när läkemedlen ges av en läkare, eller, under uppsikt av en läkare, någon annan yrkesutbildad person inom hälso- och sjukvården. I regeringens proposition till hälso- och sjukvårdslagen konstateras att "läkemedel som hänför sig till ett polikliniskt vårdtillfälle på ett sjukhus eller en hälsovårdscentral ingår i vården. Det är alltså den offentliga hälso- och sjukvården som svarar för dem."

På basis av den utredning som dokumenten ger är off label -användning av Avastin den rådande vårdpraxisen vid behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration. Chefsöverläkarna vid universitetssjukhusen konstaterade i sitt ställningstagande i maj 2010, att det "i ljuset av nuvarande kunskap" inte finns grunder för att ändra på denna rådande vårdpraxis. Ögonläkare har i en del sjukvårdsdistrikt instruerats att använda Avastin som primär form av behandling. I behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration har Avastin betraktats som ett lika effektivt och tryggt läkemedel som Lucentis. Användningen av Avastin har motiverats med att det är avsevärt billigare än Lucentis.

Jag konstaterar, att bestämmelserna i 57 § i hälso- och sjukvårdslagen och 32 § i lagen om specialiserad sjukvård om den ansvariga läkarens eller behöriga överläkarens lednings- och övervakningsuppgifter inte berättigar till att de läkare som vårdar patienter kan förpliktas eller systematiskt vägledas att off label -ordinera läkemedel.

3.5.3

Medicinskt berättigande till intraokulär användning av Avastin

Enligt Fimeas utlåtande innebär det, att ranibizumab och bevacizumab binder sig till VEGF -tillväxtfaktorn, emellertid inte att läkemedlen kunde användas som ersättningar för varandra.

Fimea konstaterar, att Bevacizumab inte har utvecklats för intraokulär behandling. I Avastins sammansättning, styrka, varaktighet och förpackningsstorlek har inte beaktats eventuell intraokulär användning.

Effekten av och tryggheten för bevacizumab och ranibizumab har jämförts i bl.a. två forskareminerade kliniska läkemedelsundersökningar, CATT (två års uppföljning) och IVAN (ett års uppföljning). I båda undersökningarna konstaterades trendmässigt ökade biverkningar i Avastin-gruppen. En del av de rapporterade skadorna var extraokulära. Av denna anledning följer Europeiska läkemedelsverket effektiverat med också de systemiska skador som är förenade med intraokulär användning av bevacizumab. På grund av det begränsade antal patienter som omfattats av undersökningen kunde möjligheten av sällsynta skador som är förenade med bevacizumab och ranibizumab inte jämföras tillförlitligt. För utredande av sällsynta ska-

dor, såsom ögoninfektioner, har myndigheterna till sitt förfogande bl.a. de misstänkta allvarliga biverkningar som har rapporterats av yrkespersoner inom hälsovården. Allmänt taget har det uppskattats att av allvarliga skador av läkemedel rapporteras endast ca tio procent. Enligt Fimea kan man befogat anta, att om skador som förekommit vid off label -användning rapporteras ännu mer sällan.

Till Läkemedelsverket och Fimea har under åren 2007-2012 rapporterats sju misstänkta allvarliga biverkningar i samband med behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration med Avastin. Av dem har fem gällt intraokulär infektion, i en rapport har som biverkningar meddelats sömnhet, virrighet, infektion och aneurysm i blodkärl i hjärnan samt i en rapport leverinflammation.

Europeiska läkemedelsverkets arbetsgrupp för läkemedelstrygghet analyserade de rapporter om biverkningar vid intraokulär användning av Avastin som kommit till Europeiska läkemedelsverkets kännedom 1.11.2009–31.12.2010, av vilka 291 rapporter var medicinskt verifierade och av dem gällde 179 skador på ögonen. Den vanligaste skadan var ögoninfektion.

De intraokulära skador som har konstaterats i samband med användning av Avastin kan enligt Fimea bero på själva produkten eller tillförselgreppet. De infektionsskador som beror på Avastin kan för sin del bero på organismens immunreaktion mot lokalt tillfört Avastin eller på mikrobkontamination från preparatet. Förpackningen med Avastin är avsedd att användas på en gång och där finns inga substanser som förhindrar mikrotillväxt. När patienter ges Avastin intraokulärt tas från läkemedelsförpackningen flera doser för skilda patienter, varvid kontaminationsrisken ökar. Fimea konstaterar, att de till myndigheterna rapporterade ögoninfektionerna emellanåt har förekommit som anhopningar av fall, vilkas gemensamma nämnare är det apotek/den inrättning som har berett läkemedlet i tillförselskick. Enligt Fimea tyder detta starkt på att produktens kvalitet har försämrats, i synnerhet på mikrobkontamination, som beror på att den för engångsbruk avsedda förpackningen har fördelats på flera patienter.

I enlighet vad som framförts ovan i punkt 3.3 har på krav av Europeiska läkemedelsverket i preparatsammandraget och bipacksedeln om Avastin lagts till varningar för intraokulär användning.

Europeiska läkemedelsverket har i augusti 2012 förutsatt att till preparatsammandraget om Avastin läggs till följande text vid punkten 4.4 (Varningar och försiktighet):

"Intravitreal användning

Avastin är inte formulerad för intravitreal användning.

Ögon

Enskilda fall och kluster av allvarliga ögonbiverkningar har rapporterats från ej godkänd intravitreal användning av Avastin från injektionsflaskor godkända för intravenös administrering hos cancerpatienter. Dessa biverkningar inkluderade infektiös endoftalmit, intraokulär inflammation såsom steril endoftalmit, uveit och vitrit, näthinneavlossning, ruptur av retinalt pigmentepitel, höjt intraokulärt tryck, intraokulär blödning såsom blödning i glaskroppen eller näthinneblödning och konjunktivalblödning. Några av dessa biverkningar har resulterat i varierande grad av synnedsättning, inklusive permanent blindhet.

Systemiska effekter efter intravitreal användning

En minskning av cirkulerande VEGF-koncentration har påvisats efter intravitreal anti-VEGF-behandling. Systemiska biverkningar inklusive icke-okulära blödningar och arteriella tromboemboliska reaktioner har rapporterats efter intravitreal injektion av VEGF-hämmare, och det finns en teoretisk risk att dessa reaktioner kan relateras till VEGF-hämning."

I den bipacksedeltext som är bilaga till preparatsammandraget har förutsatts följande tillägg vid punkten 4 (Eventuella biverkningar)

”Avastin har utvecklats och tillverkats för att behandla cancer genom injektion i blodet. Det har inte utvecklats eller tillverkats för injektion i ögat. Det är därför inte godkänt att användas på detta sätt. När Avastin injiceras direkt i ögat (ej godkänd användning) kan följande biverkningar förekomma:

- infektion eller inflammation i ögongloben,
- rödhet i ögat, små partiklar eller prickar/fläckar i synfältet, ögonsmärta,
- att se ljusblixtar i samband med prickar/fläckar vilket övergår till en viss synförlust,
- ökat tryck i ögat,
- blödning i ögat”

Fimea har i sitt meddelande om läkemedels säkerhet uppmanat ögonläkarna att beakta dessa varningar. Fimea konstaterar, att den som ordinerar läkemedlet ansvar för användning av läkemedlet utanför indikationen (off label) och bör ha goda grunder för att avvika från de godkända användningsändamålen. Intraokulär tillförsel av bevacizumab i stället för ranibizumab kan inte motiveras med medicinska skäl.

Enligt Fimea är intraokulär användning av Avastin/bevacizumab inte medicinskt befogad av följande skäl:

- Effekten av och tryggheten för Avastin för intraokulär behandling har inte undersökts på av försäljningstillståndet förutsatt grundligt sätt och dess sammansättning och förpackning har inte planerats för intraokulär dosering.
- På den finländska marknaden finns för behandling av makuladegeneration en produkt med försäljningstillstånd (Lucentis). Dess effekt och trygghet vid intraokulär användning har påvisats på det sätt som författningarna om försäljningstillstånd förutsätter.
- Bevacizumabs och ranibizumabs struktur, funktionella egenskaper och passage i vävnaderna samt elimination är olika, vilket kan leda till skillnader i effekt och trygghet.
- De gjorda forskareminerade jämförande undersökningarna har inte fört fram vårdmässiga fördelar i användning av Avantis jämfört med Lucentis. Däremot finns det tecken på, att användning av Avastin är förenad med en ökad risk för biverkningar.
- Intraokulär användning av Avastin förutsätter att förpackningen öppnas och fördelas på mindre doser före tillförseln. Detta är förenat med en risk för bakteriekontamination. Användning av Avastin har varit förenad med flera allvarliga ögoninfektioner, vilka möjligen är en följd av hur preparatet har hanterats och förvarats före tillförseln. Sådana fall har rapporterats också i Finland.

Social- och hälsovårdsministeriet konstaterar, att för off label -ordinerings av läkemedel bör föreliggande tillräckliga vårdmässiga grunder. Vid förskrivning av läkemedel bör iakttas de begränsningar som försäljningstillståndet medför eller som behörig myndighet i övrigt fastställt. Läkemedelsförskrivaren skall också beakta eventuella användningsrekommendationer. Enligt det av Fimea publicerade meddelandet är intraokulär användning av bevacizumab förenad med risker. Ministeriet konstaterar, att den vårdande läkaren bör beakta detta, när vården av patienten planeras och genomförs.

Varje patient har enligt 3 § i patientlagen rätt till sådan hälso- och sjukvård av god kvalitet som hans eller hennes hälsotillstånd förutsätter. Till en god vård hör, att patienten behandlas med ett sådant läkemedelspreparat, till vars godkända användningsändamål patientens sjukdom hör, om ett sådant läkemedelspreparat finns tillgängligt och för dess användning inte finns vårdmässiga hinder som beror på patienten. All vård som ges patienten bör vara medicinskt

befogad. Jag konstaterar, att användning av Avastin för behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration på basis av nuvarande kunskap inte är medicinskt befogad. En annan sak är, om det för behandling av ifrågavarande sjukdom avsedda preparatet med försäljningstillstånd inte undantagsvis kan användas på grund av ett medicinskt skäl som beror på den enskilda patienten.

4

SAMMANFATTNING OCH ÅTGÄRDER

Sammanfattning

Med off label -ordinering av ett läkemedel avses att läkemedlet av vårdmässiga skäl ordineras för ett annat användningsändamål än det som nämns i det av försäljningstillståndsmyndigheten godkända preparatsammandraget. Om off label -ordinering av läkemedel finns inte särskilda bestämmelser, men enligt hävdvunnen praxis har off label -ordinering ansetts basera sig på 15 § i lagen om yrkesutbildade personer, som berör de yrkesetiska skyldigheterna för yrkesutbildade personer inom hälsovården. En yrkesutbildad person inom hälso- och sjukvården skall i sin yrkesutövning tillämpa allmänt godtagna och beprövade metoder enligt sin utbildning, som han hela tiden skall försöka komplettera.

En läkare kan inte ordinera läkemedel off label utan att åt patienten berättas att sådana omständigheter är för handen, dvs. att det är fråga om att ordinera läkemedlet för ett annat användningsändamål än det som nämns i det av försäljningstillståndsmyndigheten godkända preparatsammandraget. Läkaren ska för patienten också klargöra vilka de vårdmässiga skälen är till att han avser att ordinera läkemedlet off label. När läkaren ordinerar läkemedlet utöver dess officiella användningsändamål accentueras läkarens ansvar för patientens vård och läkarens skyldighet att informera patienten.

Patientens självbestämmanderätt innebär, att patienten har rätt att neka till off label -användning av läkemedlet. Härvid bör patienten i mån av möjlighet vårdas i samförstånd med honom på ett annat medicinskt godtagbart sätt; i fråga om off label -användning innebär detta, att patienten har rätt att bli behandlad med ett sådant läkemedelspreparat, till vars godkända användningsändamål patientens sjukdom hör, om ett sådant läkemedelspreparat finns tillgängligt och för dess användning inte finns vårdmässiga hinder som beror på patienten.

Bestämmelserna i 57 § i hälso- och sjukvårdslagen och 32 § i lagen om specialiserad sjukvård om den ansvariga läkarens eller behöriga överläkarens lednings- och övervakningsuppgifter berättigar inte till att de läkare som vårdar patienter kan förpliktas eller systematiskt vägledas att off label -ordinera läkemedel.

Varje patient har enligt 3 § i patientlagen rätt till sådan hälso- och sjukvård av god kvalitet som hans eller hennes hälsotillstånd förutsätter. Till en god vård hör, att patienten behandlas med ett sådant läkemedelspreparat, till vars godkända användningsändamål patientens sjukdom hör, om ett sådant läkemedelspreparat finns tillgängligt och för dess användning inte finns vårdmässiga hinder som beror på patienten. All vård som ges patienten bör vara medicinskt befogad. Jag konstaterar, att användning av Avastin för behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration på basis av nuvarande kunskap inte är medicinskt befogad.

Åtgärder

Jag sänder detta mitt beslut för kännedom till social- och hälsovårdsministeriet och Valvira.

Jag ber att Valvira meddelar mig före 31.5.2013, vilka åtgärder mitt beslut har gett anledning till i ettvarv sjukvårdsdistrikt.

BILAGA TILL BESLUTET DNR 1918/4/11 ANKNUTNA CENTRALA RÄTTSNORMER

Grundlagen

Enligt 6 § i grundlagen är alla lika inför lagen. Enligt 7 § i grundlagen har alla rätt till liv och personlig frihet, integritet och trygghet. Enligt 19 § 3 momentet i grundlagen skall det allmänna, enligt vad som närmare bestämmes genom lag, tillförsäkra var och en tillräckliga hälso- och sjukvårdstjänster samt främja befolkningens hälsa. Enligt 22 § i grundlagen skall det allmänna se till att de grundläggande fri- och rättigheterna och de mänskliga rättigheterna tillgodoses.

Lagen om specialiserad sjukvård och hälso- och sjukvårdslagen

Enligt 3 § i lagen om specialiserad sjukvård (1062/1989) ska Den kommun som enligt lagen om hemkommun är en persons hemkommun sörja för att personen får behövlig specialiserad sjukvård i enlighet med hälso- och sjukvårdslagen (1326/2010).

Enligt 32 § i lagen om specialiserad sjukvård leds och övervakas sjukvården på sjukhus och i andra verksamhetsenheter eller någon annanstans på dessas ansvar av en behörig överläkare eller av någon annan i instruktionen bestämd läkare vid samkommunen för sjukvårdsdistriktet.

Enligt 2 § i hälso- och sjukvårdslagen är lagens syfte att sörja för lika tillgång, kvalitet och patientsäkerhet när det gäller den service som befolkningen behöver (3 punkten) och att öka klientorienteringen i hälso- och sjukvårdstjänsterna (4 punkten). Enligt 3 § i hälso- och sjukvårdslagen avses med specialiserad sjukvård hälso- och sjukvårdstjänster inom medicinska och odontologiska verksamhetsområden som hänför sig till förebyggande, undersökning, vård och behandling av sjukdomar, prehospital akutsjukvård, jour och medicinsk rehabilitering (3 punkten).

Enligt 4 § i hälso- och sjukvårdslagen ska kommunerna anvisa tillräckliga resurser för främjandet av hälsa och välfärd, som utgör grunden för statsandelen för den kommunala basservicen, och för hälso- och sjukvårdstjänster.

Enligt 57 § i hälso- och sjukvårdslagen ska det vid varje verksamhetsenhet inom hälso- och sjukvården finnas en ansvarig läkare. Den ansvariga läkaren ska leda och övervaka hälsovården och sjukvården vid verksamhetsenheten.

I regeringens proposition till hälso- och sjukvårdslag (RP 90/2010 rd) sägs, att "vid fastställandet av ansvarig läkare är det fråga om att man inom organisationen ska sörja för samordningen av de medicinska grunderna och befolkningens olika slags sjukvårdsbehov i tjänsteproduktionen. Det handlar om att allokera resurser och ta ansvar för helheten. Den ansvariga läkaren ska t.ex. ta ansvar för att ordnandet av vård vid ögonsjukdomar och förlossningar eller

kardiologi och gastrokirurgi endast baserar sig på befolkningens behov och inte på organisationsdelarnas eller individernas egna intressen. Dessutom ansvarar den ansvariga läkaren också för att grunderna för vården av varje patient som vårdas inom organisationen är ändamålsenliga och för valet av rätt nivå på vården. En chef med utbildning inom något annat område kan inte ansvara för dessa frågor, medan en sådan chef mycket väl kan leda organisationen administrativt, vilket ofta också är fallet. Varje yrkesutbildad person ansvarar med stöd av sin yrkeskompetens för individens vård, och även då ansvarar en läkare alltid för helheten av en individs sjukvård. I sista hand ansvarar den ansvariga läkaren för de vårdbeslut som fattas i enlighet med riktlinjerna.”

Enligt regeringens proposition till hälso- och sjukvårdslag ”ersätter sjukförsäkringen dock inte läkemedel som getts till en patient i samband med vården inom den kommunala hälso- och sjukvården, eftersom läkemedlen är en del av vården och vårdenheten svarar för kostnaderna för anskaffningen av dem. För att garantera patientsäkerheten ingår läkemedel som hänför sig till ett polikliniskt vårdtillfälle på ett sjukhus eller en hälsovårdscentral i vården. Det är alltså den offentliga hälso- och sjukvården som svarar för dem.”

Patientlagen

Enligt 3 § i lagen om patientens ställning och rättigheter (785/1992, patientlagen) har varje patient rätt till sådan hälso- och sjukvård av god kvalitet som hans eller hennes hälsotillstånd förutsätter.

I 5 § i patientlagen föreskrivs om patientens rätt till information.

En patient har rätt att få upplysningar om sitt hälsotillstånd, vårdens och behandlingens betydelse, olika vård- och behandlingsalternativ och deras verkningar samt om andra omständigheter som hänför sig till vården och behandlingen och som har betydelse då beslut fattas om hur patienten skall vårdas. Upplysningar skall dock inte ges mot patientens vilja eller om det är uppenbart att de skulle medföra allvarlig fara för patientens liv eller hälsa (1 mom.).

En yrkesutbildad person inom hälso- och sjukvården skall ge upplysningar på ett sådant sätt att patienten i tillräcklig utsträckning förstår innebörden av dem. Om en yrkesutbildad person inom hälso- och sjukvården inte behärskar det språk som patienten använder eller om patienten på grund av hörsel-, syn- eller talskada inte kan göra sig förstådd, skall tolk anlitas i mån av möjlighet (2 mom.).

I 6 § i patientlagen föreskrivs om patientens självbestämmanderätt.

Vården och behandlingen skall ges i samförstånd med patienten. Om patienten vägrar ta emot en viss vård eller behandling, skall den i mån av möjlighet och i samförstånd med honom ges på något annat sätt som är godtagbart från medicinsk synpunkt (1 mom.).

Om en patient som har uppnått myndighetsåldern på grund av mental störning eller psykisk utvecklingsstörning eller av någon annan orsak inte kan fatta beslut om vården eller behandlingen, skall hans lagliga företrädare, en nära anhörig eller någon annan närstående person höras före ett viktigt vårdbeslut i avsikt att utreda hurdan vård som bäst motsvarar patientens vilja. Om detta inte kan utredas, skall patienten vårdas på ett sätt som kan anses vara förenligt med hans bästa (2 mom.).

I de fall som avses i 2 mom. förutsätts att patientens lagliga företrädare eller en nära anhörig eller någon annan närstående person samtycker till vården. Patientens lagliga företrädare, en nära anhörig eller någon annan närstående person skall när samtycke ges beakta patientens tidigare uttryckta vilja eller, om någon sådan viljeyttring inte förekommit, patientens bästa. Om patientens lagliga företrädare, en nära anhörig eller någon annan närstående person förbjuder vård eller behandling av patienten, skall vården eller behandlingen så vitt möjligt i samförstånd med den person som vägrat ge sitt samtycke ges på något annat sätt som är godtagbart från medicinsk synpunkt. Om den lagliga företrädarens, en nära anhörigs eller någon annan närstående persons åsikter om vården eller behandlingen går i sär, skall patienten vårdas eller behandlas på ett sätt som kan anses vara förenligt med hans bästa (3 mom.).

Lagen om yrkesutbildade personer

Enligt 1 § i lagen om yrkesutbildade personer inom hälso- och sjukvården (559/1994, lagen om yrkesutbildade personer) är lagens syfte att förbättra patientsäkerheten och kvaliteten på hälso- och sjukvårdstjänster.

I 15 § i lagen om yrkesutbildade personer föreskrivs om yrkesetiska skyldigheter för yrkesutbildade personer inom hälso- och sjukvården.

Målet för yrkesutövningen i fråga om en yrkesutbildad person inom hälso- och sjukvården är att upprätthålla och främja hälsan, förebygga sjukdomar samt bota sjuka och lindra deras plågor. En yrkesutbildad person inom hälso- och sjukvården skall i sin yrkesutövning tillämpa allmänt godtagna och beprövade metoder enligt sin utbildning, som han hela tiden skall försöka komplettera. I samband med yrkesutövningen skall en yrkesutbildad person inom hälso- och sjukvården opartiskt beakta den nytta och de eventuella olägenheter den medför för patienten (1 mom.).

En yrkesutbildad person inom hälso- och sjukvården är skyldig att beakta vad som stadgas om patientens rättigheter (2 mom.).

I 22 § i lagen om yrkesutbildade personer föreskrivs om rätt att ställa diagnos och ordinera läkemedel.

Legitimerade läkare beslutar om medicinska undersökningar av en patient, ställer diagnos och beslutar om vården och behandlingen i samband därmed. På motsvarande sätt beslutar legitimerade tandläkare om odontologiska undersökningar av en patient, ställer diagnos och beslutar om vården och behandlingen i samband därmed (1 mom.).

Legitimerade läkare och tandläkare har rätt att ordinera läkemedel från apotek, en läkare för medicinskt eller medicinsk-vetenskapligt behov och en tandläkare för odontologiskt eller odontologivetenskapligt behov, med iakttagande av vad som därom stadgas eller bestäms särskilt (2 mom.).

Social- och hälsovårdsministeriet kan vid behov meddela närmare föreskrifter och anvisningar om ordination av läkemedel (3 mom.).

Förordningen om förskrivning av läkemedel

I social- och hälsovårdsministeriets förordning om förskrivning av läkemedel (1088/2010, läkemedelsförskrivningsförordningen) föreskrivs om de grunder som ska beaktas vid förskrivning av läkemedel (1 §).

Om överenskommelse om behandling med läkemedel i samförstånd med patienten föreskrivs i 8 § i läkemedelsförskrivningsförordningen som följer: Överenskommelse om behandling med läkemedel ska ingå i samförstånd med patienten. Läkemedelsförskrivaren ska ge patienten tillräcklig information om läkemedlets ändamål och användning.

Om förskrivning av läkemedel föreskrivs i förordningens 10 §.

En läkemedelsförskrivare får förskriva läkemedel bara till den vars behov av medicinering han eller hon försäkrat sig om genom egen undersökning eller på något annat tillförlitligt sätt. Särskild uppmärksamhet ska fästas vid hur nödvändig medicineringen är och vid det förskrivna läkemedlets effekt, trygghet och pris (1 mom.).

Läkemedelsförskrivaren ska iaktta de begränsningar som försäljningstillståndet medför eller som behörig myndighet i övrigt fastställt. Läkemedelsförskrivaren ska också beakta eventuella användningsrekommendationer (2 mom.).

Läkemedelslagen

Syftet med läkemedelslagen (395/1987) är att upprätthålla och främja tryggheten i fråga om läkemedel och deras användning samt en ändamålsenlig användning av läkemedel. Lagen avser även att säkerställa att läkemedel tillverkas på behörigt sätt och finns att tillgå i hela landet (1 §).

Enligt 76 § i läkemedelslagen ankommer den allmänna planeringen, handledningen och övervakningen i fråga om läkemedelsförsörjningen på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet, som lyder under social- och hälsovårdsministeriet (76 §).

Enligt 20 a § i läkemedelslagen förutsätter försäljning av ett läkemedelspreparat till allmänheten eller annat utlämnande av ett läkemedelspreparat till konsumtion att Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet har beviljat tillstånd för preparatet eller registrerat det i enlighet med denna lag eller att en institution inom Europeiska unionen har beviljat försäljningstillstånd för preparatet.

Enligt 21 § i läkemedelslagen beviljar Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet försäljningstillstånd för andra läkemedelspreparat än sådana som anges i bilagan till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) Nr 726/2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet, om:

- 1) preparatet har konstaterats vara ändamålsenligt som läkemedel;
- 2) preparatet inte kan anses vara farligt för patientens hälsa, för användaren eller för folkhälsan, och i fråga om veterinärmedicinska läkemedel, om preparatet med beaktande av dess användningsområde inte heller kan anses vara farligt för konsumenten, miljön eller det djurpreparatet är avsett för, då preparatets nyttiga verkningar bedöms mot de risker som hänförelse sig till dess kvalitet, säkerhet och effekt (förhållandet risk/nytta);

- 3) preparatet uppfyller i farmakopén fastställda eller motsvarande krav på tillverkning och kvalitet;
- 4) verkningarna av läkemedelssubstansen och läkemedelspreparatet har utretts vid prekliniska och kliniska prövningar; och
- 5) preparatets sammansättning har deklarerats och övriga uppgifter angetts på behörigt sätt (1 mom.).

Till försäljningstillståndet för ett läkemedelspreparat kan fogas villkor, om de behövs för säkerställande av en korrekt och säker användning av läkemedlet (2 mom.).

Enligt 91 § i läkemedelslagen skall marknadsföringen av läkemedel främja korrekt användning av läkemedel. De uppgifter som ges i marknadsföringen skall vara förenliga med uppgifterna i det godkända preparatsammandraget för läkemedlet (1 mom.).