

## NOTAT

Medicinrådet har henvendt sig til os med ønske om et juridisk notat der skal afdække rammerne for rådets vejledende anbefalinger om brug af lægemidler. Konkret ønsker Medicinrådet en vurdering af det retlige grundlag for at anbefale brug af lægemidler off-label og særligt det juridiske spændingsfelt mellem det at anbefale ordinationer uden for det godkendte anvendelsesområde og hensyn til patientsikkerhed og samfundsinteresser.

Anbefalinger om off-label brug af lægemidler giver anledning til flere udfordringer. For det første omhandler off-label brug af lægemidler anvendelse af lægemidler uden for det godkendte område og dermed også uden den sikkerhed der følger med godkendelsen. Der foreligger dermed ikke den samme dokumentation for off-label brug af lægemidler som for de godkendte præparater. For det andet griber anbefalingen af anvendelsen af lægemidler off-label ind i grundlæggende erhvervsinteresser. For producenter af lægemidler er der store udgifter forbundet med den afprøvelse og godkendelse af medicin til et bestemt brug, der gennemføres i regi af Lægemedelstyrelsen, og det har været hævdet, at det kan forekomme urimeligt og konkurrenceforvridende, hvis en offentlig instans fremkommer med anbefaling om brugen af et lægemiddel parallelt med den omkostningstunge procedure. En central indvending mod at Medicinrådets skulle påbegynde anbefaling af anvendelse af lægemidler off label går således ud på at mere systematiserede anbefalinger der offentliggøres af Medicinrådet kan få karakter af en mindre betryggende godkendelsesordning for produkter, som med Medicinrådets og efterfølgende lægelig godkendelse, anvendes på bestemte områder.

Det konkluderes i notatet:

- at** der ikke er lovgivningsmæssige hindringer for generelle off-label vejledninger
- at** Medicinrådet vil kunne udsende off label vejledninger uden ændringer i rådets kommissorium (selvom en opdatering af rådets kommissorie anbefales)
- at** der vil være en meget begrænset risiko for, at Danske Regioner kan ifalde et erstatningsansvar for off label vejledninger
- at** Medicinrådets eventuelle off label vejledninger ikke har karakter af ekspropriative indgreb.

### 1. Indledning

Anvendelse af medicin off label kan defineres som enhver form for formålsbestemt brug af et godkendt produkt som ikke følger kravene i produktets markedsføringstilladelse og som derfor ikke er i overensstemmelse med produktresuméet. I Danmark kan den enkelte læge ordinere medicin off label, men der findes ingen myndigheder

der for nuværende i generelle behandlingsvejledninger anbefaler off-label ordinationer.

## **2. Medicinrådet**

Medicinrådet blev etableret pr. 1. januar 2017 af Danske Regioners bestyrelse som afløser for Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) og Koordinationsrådet for ibrugtagen af sygehusmedicin (KRIS). Medicinrådet er organiseret som en forening, der er en del af Danske Regioner.

Medicinrådet fungerer som et regionalt samarbejde mellem de fem regioner. Medicinrådet er et selvstændigt, rådgivende råd som består af tre enheder: rådet, en sekretariatsfunktion samt en række fagudvalg.

Medicinrådet har til formål at anbefale ibrugtagning af ny medicin og nye indikationsudvidelser til brug for behandling i det regionale sundhedsvæsen. Det følger nærmere bestemt af rådets kommissorium, at medicinrådets formål inden for rammerne af sundhedslovens § 78, stk. 3 er at anbefale ibrugtagning af ny medicin og nye indikationsudvidelser. Herudover skal Medicinrådet udstede behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelsen af medicin på sygehusene og i primærsektoren. Det fremgår endvidere af kommissoriet, at Medicinrådet skal sikre hurtig og ensartet ibrugtagning af ny medicin på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet foretager en faglig vurdering af medicinen, således at medicinanvendelse på både sygehusene og i visse tilfælde også primærsektoren er til gavn for patienterne. Medicinrådet anbefaler ibrugtagning og udsteder rekommandationer på baggrund af prisforhandlinger og udbud foretaget af Amgros I/S, hvorved regionerne sikres, at sygehusenes indkøb af lægemidler sker på de bedst mulige vilkår. Medicinrådets anbefalinger er ikke bindende for regionerne. Medicinrådet kan ifølge kommissoriet påtage sig yderligere opgaver, som ligger i naturlig forlængelse af disse eller medicinanvendelse i øvrigt. Af kommissoriets afsnit 2.1.6 fremgår det, at Medicinrådet arbejder i henhold til Folketingets syv principper for prioriteringer inden for sygehusmedicin.

De overordnede rammer for arbejdet i Medicinrådet fastlægges af Danske Regioners bestyrelse.

Medicinrådet er oprette efter beslutning af bestyrelsen for Danske Regioner med hjemmel i sundhedslovens § 78, stk. 3.

Regionerne kan således i henhold til sundhedslovens § 78, stk. 3 indgå samarbejder om løsning af sygehusvæsenets opgaver og de øvrige opgaver som regionsrådet lovligt kan varetage efter anden lovgivning. Det er i bestemmelsen præciseret, at samarbejdet kan omfatte samarbejder med offentlige myndigheder og private virksomheder

og at samarbejdet kan ske i selskabsform. Bestemmelsen skal ses i sammenhæng med at regionerne efter strukturreformen pr. 1. januar 2007 ikke kan varetage andre opgaver, end de opgaver der følger af lovgivningen. I forarbejderne er det anført, at bestemmelsen har til formål at skabe hjemmel til at videreføre eksisterende samarbejder mellem de daværende amter, mellem amterne i kommunale selskaber og mellem det offentlige sygehusvæsen og private virksomheder og at skabe grundlag for lignende samarbejder i fremtiden.

Der er videre i sundhedslovens § 78, stk. 4, hjemmel til at regionsrådene efter ministerens godkendelse kan indgå i samarbejder med andre regionsråd og kommunalbestyrelser, der medfører indskrænkning i regionsrådets beføjelser. Indskrænkning i regionsrådets kompetence kan foreligge, hvor et særligt fællesskabsorgan tillægges kompetence til at træffe beslutninger, der forpligter de deltagende regionsråd i økonomisk henseende, eksempelvis beslutninger om ibrugtagning af ny medicin eller udvidelse af indikationsrådet.

Medicinrådet er oprettet med henblik på løsning af sygehusvæsenets opgaver i forhold til anbefaling af medicin. Oprettelsen af Medicinrådets forgænger RADS havde således karakter af en centralisering af en opgave, der ellers ville være blevet varetaget lokalt i den enkelte region, på den enkelte afdeling af et sygehus, eller hos den enkelte læge.

### **3. Generelt om markedsføringstilladelsen efter lægemiddeldirektivet**

Lægemiddeldirektivet omfatter humanmedicinske lægemidler som markedsføres i medlemsstaterne og som er industrielt fremstillet. Lægemiddeldirektivet omfatter hele distributionskæden fra fremstilling, distribution og frem til udlevering. I præamblen til direktivet står om formålet med direktivet, at: »alle bestemmelser angående fremstilling, distribution og anvendelse af lægemidler skal have som hovedformål at beskytte den offentlige sundhed,« jf. præambel nr. 2.

Et lægemiddel kan ikke bringes i handel, medmindre der er udstedt en markedsføringstilladelse. Grundreglen er udtrykt i lægemiddeldirektivets artikel 6 (1) og lægemiddellovens § 8 hvor det fremgår, at godkendelsen er betinget af, at der foreligger dokumentation for effekt og sikkerhed, når det anvendes indenfor det terapeutiske indikationsområde. Det er et led i godkendelsesproceduren, at lægemidlets effektivitet og sikkerhed er dokumenteret ved kliniske og prækliniske forsøg. Markedsføringstilladelsen gives på grundlag af den dokumentation, der er beskrevet i ansøgningen. Kravene til dokumentation er i direktivet lagt i faste rammer for at undgå ulige behandling af ansøgningerne, og dermed hindre den fri bevægelighed. Produktresumeeet (medicinens label) indsendes sammen med ansøgning og der meddeles godkendelse på baggrund af den indsendte dokumentation. Produktresumeeet beskriver indikation,

dosering, kontraindikationer, advarsler, særlige forsigtighedsregler og anbefalinger samt kendte bivirkninger på baggrund af den kendte sikkerhedsprofil ved medicinen. Brug af lægemidler uden for rammerne af markedsføringstilladelsen betegnes off-label. Det skal bemærkes, at off-label brug ikke skal forveksles med off-license, der betegner brug af ikke-godkendte lægemidler, som ikke har modtaget en markedsføringstilladelse.

Markedsføringstilladelsen gives til bestemte styrker, lægemiddelformer, administrationsveje og pakningsstørrelser. Eventuelle ændringer, der ikke er omfattet af den oprindelige godkendelse kan ikke markedsføres uden fornyet godkendelse. Det er dermed markedsføringstilladelsen – og i praksis tilladelsens produktresumé – der er definerende for rækkevidden af godkendelsen, og for hvornår der er tale om off-label brug af lægemidler.

I direktivets artikel 3 og artikel 5 er der opregnet forskellige undtagelsesregler som giver mulighed for helt at dispensere et lægemiddel fra direktivets anvendelsesområde og fra kravet om en markedsføringstilladelse.

Direktivets artikel 3(1) opregner nogle generelle undtagelser. De for nærværende relevante undtagelser omfatter lægemidler der tilberedes på apotek (magistrel produktion) og lægemidler bestemt til forsknings- eller udviklingsforsøg.

Direktivets artikel 5(1) opregner nogle konkrete situationer, hvor en medlemsstat for at opfylde særlige behov kan dispensere fra bestemmelserne i direktivet, for så vidt angår lægemidler, der er udleveret i henhold til bestilling, afgivet i god tro og uopfordret.

#### **4. Off-label brug i lægemiddeldirektivet og EU-retten i øvrigt**

I det følgende præsenteres en række regler i Lægemiddeldirektivet samt praksis fra EU-Domstolen, der har relevans for spørgsmålet om lægers ordinerings af medicin off label og Medicinrådets eventuelle fastlæggelse af generelle off label vejledninger.

Lægemiddeldirektivet gælder, jf. direktivets artikel 2, for industrielt fremstillede lægemidler til humant brug, som skal markedsføres i medlemslandene. Lægemiddeldirektivet er efter direktivets artikel 2, begrænset til markedsføringen af lægemidler og finder ikke anvendelse for lægemidler, der har fundet vej til markedet.

Off-label ordinationer af lægemidler der er udleveret, og som ikke griber ind i distributionskæden, falder helt uden for direktivets anvendelsesområde. EU-retten regulerer ikke anvendelsen af lægemidler i medicinsk praksis. Udskrivning af et lægemiddel, on-label eller off-label, er en beslutning, der træffes som et led i patientbehandlingen. EU-Domstolen anerkender i flere sager off-label ordinationer som en del af

medicinsk praksis. I T-452/14 *Laboratoires CTRS* lægger Retten til grund, at der i EU-retten ikke er nogen regler, der forhindrer læger i at ordinere et lægemiddel til andre terapeutiske indikationer end dem, der er angivet i markedsføringstilladelse.<sup>1</sup> Off-label ordinationer der bryder ind i distributionskæden, skal derimod opfylde de direktivfastsatte regler.

#### *4.1. Konkret ordination til brug uden for det godkendte område*

Beslutning om behandling med lægemidler, er en lægefaglig beslutning der træffes på lægens ansvar.<sup>2</sup> En læge kan inden for rammerne af hvad der anses som faglig forsvarligt dosere og indgive medicin uden for det godkendte område, og i andre doser end de godkendte, men de hermed forbundene processer, der bryder ind i distributionskæden, skal opfylde de krav, der stilles i direktivet. Lægemedieldirektivet omfatter dermed også apotekets udlevering af medicin. Lægen bryder med udskrivelsen af en recept til indløsningen på apotek derfor også ind i distributionskæden. Et apoteks udlevering af lægemidler efter recept, skal derfor også anses som omfattet af direktivet.

Det skal herefter undersøges, om et apoteks ompakning af lægemidler til brug for andre administrationsveje og til behandling for andre lidelsen kan undtages fra direktivets anvendelsesområde, jf. lægemedieldirektivets artikel 3 og 5.

Det har været usikkerhed om, hvor langt markedsføringstilladelsen rækker og om hvorvidt andre administrationsveje, end den lægemidlet er godkendt efter ville kræve en ny markedsføringstilladelse. I forbindelse med en ændring af lægemedieldirektivet blev det i artikel 6(2) præciseret, at eventuelle yderligere styrker, lægemedelformer, administrationsveje og pakningsstørrelser samt alle ændringer og forlængelser også forudsætter en tilladelse hvis ændringerne ikke er omfattet af den oprindelige tilladelse.<sup>3</sup> Enhver yderligere anvendelse, der går ud over rammerne for den oprindelige godkendelse, skal herefter anses for off-label og kræver fornyet godkendelse.

Lægemedieldirektivet undtager i artikel 3(2) magistrel produktion fra direktivets anvendelsesområde. Undtagelsesreglen er begrænset til lægemidler fremstillet på apotek. EU-Domstolen har i flere domme taget stilling til, at et apoteks ompakning af lægemidler til brug for andre administrationsveje ikke undtager et lægemiddel fra direktivets anvendelsesområde og fra kravet om en ny markedsføringstilladelse. I C-29/17 lægger EU-Domstolen til grund, at et apoteks ompakning, der ikke ændrer på lægemidlets virkning, ikke indebærer at der er tale om et lægemiddel fremstillet på et apo-

<sup>1</sup> T-452/14, *Laboratoires CTRS*, pr. 79.

<sup>2</sup> *Ibid.*, pr. 82.

<sup>3</sup> EUT 2014 L 136, s. 34.

tek.<sup>4</sup> Tilsvarende i C-535/11 om påfyldning til brugsklare sprøjter hvor lægemidlets sammensætning ikke ændrer sig.<sup>5</sup>

EU-Domstolen fastslår imidlertid også i C-29/17, at en medlemsstat kan undtage lægemidler fra direktivet, når det sker til brug for opfyldelse af særlige behov.

Direktivet undtager i artikel 5(1) lægemidler udleveret i henhold til bestilling fra direktivets anvendelsesområde. En medlemsstat kan, jf. direktivets artikel 5(1) for at opfylde særlige behov, dispensere fra bestemmelserne i direktivet for lægemidler, der er udleveret i henhold til bestilling, afgivet i god tro og uopfordret, og som er fremstillet i henhold til anvisninger fra en godkendt praktiserende læge til hans egne patienter og på hans personlige og direkte ansvar. Udlevering af lægemidler til særlige behov og som udelukkende udføres med henblik på detailudlevering på apotek efter recept er dermed helt undtaget fra direktivets anvendelsesområde.

Der lægges i undtagelsesreglen vægt på, at udlevering fra apotek skal ske på grundlag af individuel recept til opfyldelse af særlige behov.

EU-Domstolen lægger i C-29/17 og i flere andre afgørelser til grund, at ompakning af markedsførte lægemidler på grundlag af individuel recept ikke kræver en ny markedsføringstilladelse.<sup>6</sup> En sådan ompakning, hvor lægemidlet udtages og ompakkes til anden dosis til eksempelvis engangssprøjter, svarer efter EU-Domstolens opfattelse til den administration, lægen lige så vel selv kunne have stået for eller kunne have bedt en anden gøre på den ordinerende lægers ansvar. Det er altså noget der sker, som et enkelt led i lægens medicinske praksis efter lægemidlet er bragt på markedet. Det kan derfor ske på grundlag af den oprindelige markedsføringstilladelse, og kræver derfor ikke en ny tilladelse.

EU-Domstolen lægger således i C-29/17 til grund, at EU-lovgivningen på lægemiddelområdet hverken forbyder ordinerings af et lægemiddel off-label eller ompakning af lægemidlet med henblik på off-label-brug.<sup>7</sup> I C-29/17 udføres ompakning forud for lægens ordination. EU-Domstolen anerkender dermed en vis standardforberedelse, så længe det er en forberedelse, der ikke ændrer på lægemidlets egenskaber. Det afgørende er, at udleveringen sker på grundlag af individuel recept.

<sup>4</sup> C-29/17 *Novartis Farma SpA*, pr. 58.

<sup>5</sup> C-535/11 *Novartis Pharma GmbH*, pr. 28 og 41.

<sup>6</sup> C-29/17 *Novartis Farma SpA*, pr. 76; C-535/11 *Novartis Pharma GmbH* pr. 51-52; C-7/11 *Caronna*, pr. 35.

<sup>7</sup> C-29/17 *Novartis Farma SpA*, pr. 51 og 67

#### *4.2. Generelle anbefalinger til brug uden for det godkendte område*

EU-Domstolen anerkender off-label ordinationer som en del af medicinsk praksis. Tilbage står spørgsmålet om det inden for rammerne af lægemiddeldirektivet er muligt generelt at anbefale off-label brug af lægemidler uden for det godkendte område med offentligt tilskud. Der udformes aktuelt ikke nogen offentlige behandlingsvejledninger om medicin til off-label brug.

Indretningen og forvaltningen af det nationale sundhedsvæsen hører jf. TEUF artikel 168(7) under medlemsstaternes nationale kompetence. I lægemiddeldirektivets artikel 4(3) og i forordning 726/2004 i artikel 1(2) er det således enslydende fastsat, at disse ikke »berører medlemsstaternes myndigheders beføjelser hverken med hensyn til fastsættelse af priserne på lægemidler eller disses medtagelse i anvendelsesområdet for de nationale sygesikringsordninger på grundlag af sundhedsmæssige, økonomiske og sociale forhold«. EU-retten begrænser dermed ikke medlemsstaternes kompetence til generelt at fastsætte betingelser for offentligt tilskud med henblik på regulering af forbruget af lægemidler og til generelt at fastsætte betingelserne for lægens udøvelse af deres frihed til valg af behandling.

EU-Domstolen anerkender i C-29/17 off-label ordinationer efter individuel recept udstedt på grundlag af generelle betingelser fastsat i national ret og med offentligt tilskud.<sup>8</sup> Domstolen har gentagne gange fastslået, at medlemsstaterne skal overholde EU-retten, når de udøver disse beføjelser.

EU-retten er ikke til hinder for, at udarbejdes generelle anbefalinger om brug af off-label ordinationer eller at der ydes tilskud til lægemidler efter generelt fastsatte regler, forudsat lægemidlet fremstilles og markedsføres i overensstemmelse med reglerne i EU-retten. I modsætning til de øvrige sager hvor EU-Domstolen har taget stilling til brugen af off-label ordinationer, omhandler C-29/17 brug af off-label ordinationer til behandling af lidelser, hvor der allerede foreligger et alternativt godkendt lægemiddel. EU-Domstolen udtaler herom, at medlemsstaterne i udøvelsen af denne kompetence skal overholde EU-retten.<sup>9</sup> Der er således ikke noget til hinder for i generelle vejledninger at anbefale off-label ordinationer i bestemte situationer.

For så vidt angår muligheden for generelt at fastsætte regler om tilskud til lægemidler, der bruges off-label når det findes et godkendt alternativt præparat, er dette ikke i strid med EU-retten, uanset om et sådan tilskud kan opfattes som en tilskyndelse til at ordinere disse lægemidler eller ej. Et sådan tilskud må imidlertid kun omfatte lægemidler, der er fremstillet og markedsført i overensstemmelse med EU-retten.

<sup>8</sup> C-29/17 *Novartis Farma SpA*, pr. 32, 48-49.

<sup>9</sup> C-29/17 *Novartis Farma SpA*, pr. 50.

De generelle anbefalinger til off-label skal imidlertid være udformet i overensstemmelse med direktivets artikel 5 der nærmere opregner de betingelser der skal være opfyldt for at fravige kravet om markedsføringstilladelse.

Direktivets artikel 5 giver således medlemsstaterne mulighed for at fravige kravet om markedsføringstilladelse til opfyldelse af *særlige behov* for lægemidler, der er udleveret *i henhold til en bestilling, afgivet i god tro* og uopfordret, og som er fremstillet i henhold til anvisninger fra sundhedspersoner, der er beføjet dertil på disses personlige og direkte ansvar til en bestemt patient.

Der kan på grundlag EU-Domstolens praksis udledes en række krav til de generelle anbefalinger. Undtagelsesbestemmelsen skal fortolkes strengt, fordi bestemmelsen giver mulighed for at undtage lægemidler fra kravet om markedsføringstilladelse.

Kravet om særlige behov indebærer, at anvendelsen af et lægemiddel uden for det godkendte område udelukkende skal ske til brug for individuel behandling, der er begrundet ved særlige lægelige hensyn og hvor det pågældende lægemiddel er nødvendigt for at opfylde patientens behov. EU-Domstolen fastslår i C-185/10, at der i fortolkningen af særlige behov skal lægges vægt på, at der ikke findes et tilsvarende lægemiddel med markedsføringstilladelse på det nationale marked.<sup>10</sup> Tilsvarende i C-544/13 og 545/13 hvor Domstolen lægger til grund, at kravet om »særlige behov« ikke opfyldt, når der på det nationale marked findes allerede godkendte lægemidler, som indeholder de samme virksomme stoffer, den samme dosering, og som har den samme form.<sup>11</sup> Der er imidlertid ikke noget til hinder for i en vejledning generelt at opregne de særlige situationer hvor off-label behandling med et eller flere alternative præparater er lægelige indiceret ud fra individuelle hensyn til den enkelte patient. Det afgørende er, at behandlingen uden for det godkendte område er lægelige indiceret. Den lægelige indikation kan være begrundet i forskelle i administrationsveje, eksempelvis i patientspecifikke situationer, hvor injektioner er at foretrække fremfor peroral brug eller langtidsvirkende præparater fremfor korterevarende. Tilsvarende kan der være patientspecifikke situationer, hvor off-label ordinationer på alternative præparater med andre aktive stoffer generelt er at foretrække fremfor allerede godkende præparater.

Kravet om at udleveringen skal ske efter bestilling indebærer, at i de tilfælde hvor bestillingen gives i form af en recept til indløsning på apotek, skal der foreligge en recept udstedt til en bestemt patient fra en godkendt læge og på lægens ansvar. EU-Domstolen kræver ikke, at hver enkelt recept skal være udstedt forud for apotekets ompakning og klargøring. I C-29/17 accepterer Domstolen en vis standardforberedelse idet sprøjterne med Avastin forud for modtagelsen af recepten er gjort klart til et

<sup>10</sup> C-185/10 *Kommissionen mod Polen*, pr. 37-38.

<sup>11</sup> C-544/13 og C-545/13 *Abcur AB*, pr. 57.



undefineret antal ikke-identificerede patienter. Det skal bemærkes, at EU-Domstolen i C-143/06 lægger til grund, at kravet om bestilling ikke forudsætter udleveringen sker på grundlag af recept. Domstolen skulle i sagen tage stilling til indførsel af ikke godkendte lægemidler fra andre medlemsstater efter individuel bestilling.<sup>12</sup>

Det ligger fast, at bestillingen skal være givet af en læge efter faktisk vurdering af patienten og bestillingen skal være givet af terapeutiske hensyn.

EU-Domstolen har i flere sager fastslår, at økonomiske hensyn ikke alene kan føre til en anerkendelse af særlige individuelle behov. Lægemedeldirektivets berører imidlertid ikke medlemsstaternes beføjelser til hverken af fastsætte prisen eller at træffe beslutning om hvilke lægemidler der skal medtages i medlemsstaternes nationale sygesikringsordninger på grundlag af sundhedsmæssige, økonomiske og sociale forhold. Dette indebærer, at der ikke er noget til hinder for, at en medlemsstat udformer de nationale sygesikringsordninger på en måde som tilskynder til brug af et bestemt lægemiddel. EU-Domstolen fastslår således i C-62/09, at EU-retten ikke begrænser medlemsstaternes kompetence til selv at udforme deres sociale sikringsordninger og regulere forbruget af lægemidler af hensyn til økonomiske hensyn.<sup>13</sup>

EU-Domstolen går i C-29/17 et lille skridt videre og lægger til grund, at lægemiddeldirektivet ikke er til hinder for en ordning, hvor en medlemsstat medtager et lægemiddel på listen over tilskudsberettigede til behandling udenfor de terapeutiske indikationsområder, som er angivet i den markedsføringstilladelse. Det er imidlertid vigtigt at være opmærksom på, at udformningen af generelle anbefalinger skal ske under iagttagelse af undtagelsesreglerne i direktivets artikel 5.<sup>14</sup>

#### *4.3. Off-label brug som komparator*

Medicinrådets nuværende anbefalinger af lægemidler beror på en omkostningsanalyse baseret på en sammenligning med andre lægemidler. Medicinrådet definerer den eller de komparatorer og effektmål, der ligger til grund for rådets anbefaling. Det er derfor ikke uden betydning hvilke lægemidler, der anvendes som komparator.

Der er ikke lovgivningsmæssige krav til valg af komparator, men medicinrådet skal opfylde kravene til saglighed, hvilket indebærer at valg af komparator skal være baseret på objektive kriterier, ligesom der ikke må foreligge nogen forskelsbehandling mellem nationale lægemidler og lægemidler fra andre medlemsstater.

Medicinrådets anbefalinger er som altovervejende hovedregel baseret på gældende standardbehandling som komparator.

<sup>12</sup> C-143/06 *Ludwigs-Apotheke München Internationale Apotheke*, pr. 16, 34.

<sup>13</sup> C-62/09 *Association of the British Pharmaceutical Industry*, pr. 36.

<sup>14</sup> C-29/17 *Novartis Farma SpA*, pr. 47-50.

Standardbehandling betegnes ud fra en lægefaglige norm som behandlinger, hvor der inden for det faglige fællesskab i almindelighed er enighed om hvad der er anerkendt behandling. Standardbehandlingen kan være baseret på forskningsresultater udført som randomiserede kliniske studier, som registerbaserede studier eller på kliniske vejledninger fra andre lande.

Der er for standardbehandlinger dokumentation for, at der i relevante faglige kredse er konsensus om behandlingen, behandlingens sikkerhed og effektivitet sammenlignet med alternative former for behandling. Dokumentationen kan foreligge i form af udtalelser fra medicinske eksperter, internationalt i form af kliniske vejledninger. I en dom refereret i U 2004.1126 H om stereotaktisk strålebehandling skulle anses som eksperimentel lægger domstolen til grund, at en faglig accept enten kan bygge på offentliggjorte kliniske erfaringer eller på offentliggjorte videnskabelige kontrollerbare observationer.

Der kan ikke stilles krav om, at Medicinrådet i valg af komparator er begrænset til lægemidler, for hvilke der er udstedt en markedsføringstilladelse. Markedsføringstilladelsen er en tilladelse, som giver lægemiddelproducenten ret til at markedsføre et bestemt lægemiddel inden for det ansøgte område. Markedsføringstilladelsen er en garanti for, at lægemidlet har den fornødne sikkerhed inden for det ansøgte område godkendelsen er givet til. Der følger heraf ikke et krav om, at valg af komparator er begrænset til lægemidler med en markedsføringstilladelse.

## **5. Spørgsmålet om erstatningsansvar for fejl relateret til off label vejledninger**

Kammeradvokaten har ved et notat til Medicinrådet af 10. marts 2017 forholdt sig til Medicinrådets risiko for erstatningsansvar i tilfælde af fejl i vejledninger mv. Notatet vedrører blandt andet den situation, hvor regionerne, Amgros I/S eller en privatpraktiserende læge gør et erstatningskrav gældende over for Medicinrådet som følge af fejl i Medicinrådets behandlingsvejledninger, f.eks. på grund af en fejlagtig lægelig vurdering fra Medicinrådets side.

Det konkluderes i notatet, at Medicinrådet ikke er en selvstændig juridisk enhed, men en del af Danske Regioner, hvorfor et eventuelt erstatningskrav vil skulle fremsættes over for Danske Regioner. Kammeradvokaten konkluderer videre, at det ikke kan udelukkes, at medlemmerne af Danske Regioner (altså regionerne) vil hæfte for foreningens forpligtelser, også mens foreningen fortsat består, hvilket vil medføre, at det må anses for mindre sandsynligt, at regionerne gør et erstatningskrav gældende over for Danske Regioner.

For det tilfældes skyld, at regionerne *ikke* hæfter fandt Kammeradvokaten imidlertid, at det ikke kunne afvises, at regionerne ville kunne fremsætte et regreskrav over for Danske Regioner. Kammeradvokaten påpegede dog, at behandlingsvejledningerne udarbejdedes til fagfolk, hvorfor det måtte lægges til grund, at fejl, der måtte fore-

komme, oftest ville blive opdaget eller burde være blevet opdaget af de pågældende fagfolk, forud for at fejlene forårsagede tab. Behandlingsvejledningerne ville endvidere ikke stå alene, idet der samtidig blev foretaget en faglig vurdering af den enkelte sygehuslæge, som med en faglig begrundelse kunne beslutte at afvige fra Medicinrådets faglige anbefalinger. Dette betød også, at risikoen for, at Danske Regioner ville blive mødt med et erstatningskrav, var meget begrænset. Det citerede ræsonnement førte ligeledes til, at der kun var en begrænset risiko for at Danske Regioner ville blive mødt med et regreskrav fra en privatpraktiserende læge.

De nævnte konklusioner fra Kammeradvokaten kan i det væsentlige tiltrædes, også i forhold til erstatningsansvar for rådets eventuelle fremtidige off label vejledninger. For det tilfælde, at regionerne *ikke* hæfter for Medicinrådets/Danske Regioners erstatningsansvar, vil der være mulighed for at gøre et erstatningskrav gældende, hvis f.eks. læger og andre specialister fra Medicinrådet måtte anbefale et bestemt produkt brugt off label, og denne anbefaling viste sig at forårsage patientskade. Det er vores vurdering, at risikoen for et erstatningsansvar også i den situation må anses for lille, men det må dog påpeges, at risikoen for at Medicinrådet pådrager sig et erstatningsansvar alt andet lige vil være større, når det gælder anbefalinger off label end tilfældet er, når vejledningen som i dag udelukkende relaterer sig til godkendt medicin.

I Medicinrådets nuværende rådgivningsvirksomhed kan rådet således i det hele støtte sig på, at Lægemiddelstyrelsen allerede har godkendt et bestemt produkt på markedet. Kravene til Lægemiddelstyrelsens ordning for godkendelse er meget omfattende og både reguleret af national ret og af EU-retten.

Påtager Medicinrådet sig på den anden side at anbefale et produkt off label påtager rådet sig en rolle, der i nogen grad tilsvarende Lægemiddelstyrelsens rolle i forhold til medicingodkendelse. Medicinrådet kan imidlertid ikke forventes at have adgang til et datagrundlag for off anbefalinger, der matcher det datagrundlag som Lægemiddelstyrelsen har til rådighed i forbindelse med markedsføringstilladelser, da hele formålet med anvendelse af medicin off label netop er brug af et lægemiddel, som det *ikke* er dokumenteret kan anvendes på det konkrete tilfælde. Medicinrådet og Danske Regioner bør derfor sikre, at det kan dokumenteres, at medarbejdere og medlemmer af rådet har de fornødne kvalifikationskrav og den tilstrækkelige dokumentation til udarbejdelse af konkrete off label anbefalinger, der er lægeligt fuldt forsvarlige.

## **6. Spørgsmålet om off-label anbefalinger kan udgøre et ekspropriativt indgreb**

I forlængelse af spørgsmålet om et erstatningsansvar for eventuelle skader relateret til off label anbefalinger, kan man stille spørgsmålet, om en anbefaling fra en central offentlig instans (Medicinrådet) vedrørende en bestemt off label behandling kan have karakter af et ekspropriativt indgreb, der vil udløse krav om erstatning. Med andre ord: Kan det forhold at Medicinrådet anbefaler et "off label alternativ" til en producers godkendte præparat udgøre en krænkelse af den nævnte producers ejendom?

Indgreb i ejendomsretten er for dansk rets vedkommende navnlig beskyttet ved grundlovens § 73. Hertil kommer, at indgreb i ejendomsretten er beskyttet ved Den

Europæiske Menneskerettighedskonventionens 1. tillægsprotokols art. 1, stk. 1, og art. 17 i Den Europæiske Unions Charter om grundlæggende rettigheder.

Det følger af alle tre regelsæt, at *lovlige* indgreb i ejendomsretten fra det offentliges side, alene kan ske med hjemmel i lov. Efter den danske grundlovs regler kan indgreb i ejendomsretten endvidere kun ske mod fuld erstatning.

Ved vurderingen af om der sker et *ulovligt* indgreb i ejendomsretten i grundlovens forstand fæstner opmærksomheden sig navnlig omkring grundlovens § 73's sætning om at "ingen kan tilpligtes at afstå sin ejendom uden hvor almenvellet kræver det".

Det beskyttede gode er her borgerens eller den private virksomheds "ejendom". Det følger af den juridiske litteratur, at det ikke er muligt at angive udtømmende, hvilke rettigheder, der er beskyttet alene ud fra grundlovens § 73's ordlyd og forarbejder. Ejendomsrettens kerneområde er ejerens rådighed over fast ejendom og løsøre. Men ekspropriationsreglerne gælder også for øvrige rettighedstyper, f.eks. rådighedsrettigheder, adgang til offentlige bevillinger, koncessioner, pensioner og andre sociale ydelser. Det kan også omfatte indtægtsstab.

Immaterielle rettigheder er ligeledes omfattet af grundlovens § 73s område, herunder utvivlsomt også immaterielle rettigheder, som knytter sig til fremstillingen og markedsføringen af et lægemiddel.

For at der kan være tale om erstatningsberettiget ekspropriation kræves det imidlertid, at der sker et *indgreb* i det beskyttede gode. Indgrebet skal ligge inden for rettighedens anvendelsesområde. Anvendelsesområdet må defineres ud fra en formålsfortolkning af grundlovens § 73 og formålet med ekspropriationsreglerne, når det skal vurderes om der er sket indgreb i ejendomsretten efter bestemmelsen. Som påpeget i den juridiske litteratur gælder der endvidere en nedre bagatelgrænse for, hvad der kan betegnes som et "indgreb" i en rettighed. En foranstaltning eller en handling skal således berøre individet direkte og med en vis intensitet, før man kan tale om et "indgreb".<sup>15</sup>

Medicinerådet kan i sin daglige virksomhed og ved udfærdigelsen af anbefalinger til regionerne ikke undgå at påvirke handlen med lægemidler. Rådets anbefalinger om brug af medicin vil ofte have afgørende betydning for, om bestemte medicinske produkter overhovedet vil blive solgt i Danmark. En formålsfortolkning af bestemmelsen i grundlovens § 73 må ikke desto mindre føre til, at en anbefaling fra en central offentlig instans i regionerne (Medicinerådet) om eksempelvis at begrænse brugen af, el-

<sup>15</sup> Jens Elo Rytter, Individets grundlæggende rettigheder, 4. udg., 2021, side 393ff.

ler ophøre med at bruge et bestemt produkt, ikke kan betragtes som et ekspropriativt indgreb. Offentlige myndigheder er som udgangspunkt beføjet til at optræde på samme måde som private parter, når det gælder køb og salg af varer og tjenesteydelser. Offentlige myndigheder skal naturligvis overholde udbudsreglerne, ligesom almindelige principper om ligebehandling mv. også gælder for offentlige indkøb. Men det er en nødvendig konsekvens af princippet om økonomisk forsvarlig forvaltning, at det offentlige skal kunne indgå aftaler på lige fod med private parter. Dette er også baggrunden for, at forvaltningsloven som udgangspunkt ikke gælder for det offentliges privatretlige dispositioner, jf. forvaltningslovens § 2, stk. 2. Fordi en producent af medicinalvarer over en periode og med afsæt i en anbefaling fra Medicinrådet, har leveret et bestemt produkt, vil denne derfor ikke have en berettiget forventning (og dermed en ret) til at vedblive med at sælge et produkt. Forudsættes det, at regionerne træffer saglige beslutninger, der er baseret på almindelige principper om forsvarlig økonomisk forvaltning mv., kan der derfor ikke være tale om indgreb i en "ejendom" såfremt Medicinrådet eksempelvis anbefaler indkøb af ét bestemt produkt på bekostning af et andet. Der vil heller ikke være tale om indgreb i en medicinalproducents ejendom, såfremt Medicinrådet måtte anbefale at bruge et alternativt, ikke godkendt lægemiddel i stedet for et godkendt lægemiddel. Som det bl.a. er fremhævet i praksis fra EU-Domstolen, er brugen af off label almindeligt forekommende i de øvrige EU-lande, og det er også her sædvanligt, at centrale organer rådgiver om brug af lægemidler off label.<sup>16</sup> Denne praksis understøtter, at en central myndigheds anbefaling af brug af produkter off label heller ikke vil udgøre et indgreb i ejendomsretten i medfør af Den Europæiske Menneskerettighedskonvention eller Den Europæiske Unions Charter om grundlæggende rettigheder.

Efter grundlovens § 73 sondres der mellem den egentlige afståelse af ejendom der har karakter af ekspropriation og såkaldt erstatningsfri regulering. Denne sondring beror i tvivlstilfælde på en samlet vurdering ud fra en række kriterier, bl.a. hvor intensivt det nævnte indgreb i ejendomsretten er.

Efter en samlet gennemgang af de ovennævnte kriterier er der næppe grund til at antage, at Medicinrådets vejledninger har karakter af ekspropriation, uanset at Medicinrådets vejledninger kan få indflydelse på bestemte producenters indtjening.

## **7. Konklusion**

Medicinrådets vejledninger er ikke juridisk bindende for regionerne. Det er derfor overladt til den enkelte region at afgøre om vejledningerne skal følges. Det er imidlertid den udtalte hensigt med samarbejdet, at regionerne implementerer og følger Medicinrådets vejledninger.

<sup>16</sup> Jf. herved f.eks. *C-29/17 Novartis Farma SpA*.

Medicinrådets har ikke kompetence til at gennemtvinge rådets anbefalinger og behandlingsvejledninger. Det er alene den enkelte region, der har instruktionsbeføjelserne og som kan instruere sygehusledelserne og regionens ansatte i at følge Medicinrådets anbefalinger.

Regionerne har samtidig udarbejdet en vejledning for beslutning om individuel behandling med lægemidler, der ikke er anbefalet af Medicinrådet. Det følger af vejledningen, at beslutning om behandling med ikke anbefalede lægemidler forelægges til lægekonference vurdering, herunder med evt. inddragelse af sygehusledelsen og evt. de regionale lægemiddelkomiteer.

Det må samlet set konkluderes af Medicinrådets vejledninger og anbefalinger ikke er retligt bindende for regionerne og at det regionale samarbejde i Medicinrådet ikke udgør en ulovlig indskrænkning i regionernes kompetence. Regionerne kan frit prioritere behandling med andre lægemidler, end de, der anbefales af Medicinrådet

I mangel af lovgivning på området kan Medicinrådets eventuelle fremtidige anbefaling af en "off label" behandling således ikke siges at adskille sig fra den situation, hvor Medicinrådet ændrer anbefalinger for bestemte tilfælde og f.eks. anbefaler et nyt og godkendt medicinsk præparat på bekostning af et godkendt præparat der har været på markedet i længere tid.

Ved udarbejdelsen af off label vejledninger vil Medicinrådet skulle leve op til de krav, der følger af lægemiddeldirektivet og EU-retten i øvrigt. Rådet vil tillige være bundet af almindelige forvaltningsretlige principper, herunder officialprincippet, og eventuelle dokumentationskrav i forbindelse med udarbejdelsen af vejledninger. En manglende overholdelse af de nævnte regler vil kunne indebære erstatningsansvar.

Odense og Aarhus, den 7. oktober 2021



Kent Kristensen  
Lektor, ph.d.



Frederik Waage  
Professor, dr.jur.