

LÆGEMIDDEL
STYRELSEN

DANISH MEDICINES AGENCY

Indenrigs- og Sundhedsministeriet
Primær Sundhed
Att.: Kontorchef Dorthe Søndergaard

Udtalelse om advokatundersøgelse vedrørende Omniscan

Med brev af 12. november 2010 har indenrigs- og sundhedsministeren sendt advokat Jens Rostock-Jensens undersøgelsesrapport om Omniscan til os med anmodning om en udtalelse.

1. december 2010

Allerførst vil vi fremhæve, at vi er dybt berørte af den ulykkelige situation og de lidelser, som brug af Omniscan har påført både patienter og pårørende. Vi har allerede taget en række initiativer for at undgå, at noget lignende gentager sig. Og vi vil gøre endnu mere for at forhindre, at patienter bliver udsat for unødige risici.

Journal nr:
1121-1091

Vi har i vedlagte notat kommenteret den kritik mod Lægemiddelstyrelsen, som fremgår af advokatundersøgelsen.

Hvad angår hovedkritikpunkterne, kan vores opfattelse meget kort sammenfattes således:

- Fjernelse af kontraindikationen i 1997-98: Vi er ud fra en samlet vurdering af sagsbehandlingsforløbet i 1997-98 enige i, at Lægemiddelstyrelsen har begået flere fejl og forsømmelser som led i sagsbehandlingen, der tilsammen udgør en alvorlig fejl fra Lægemiddelstyrelsens side.
- Besvarelsen af Folketingsspørgsmål nr. 256 og S1188: Vi har svaret korrekt og koncist på de stillede spørgsmål.
- Forløbet fra bivirkningsindberetningerne i marts/maj 2006 og frem til udsendelsen af "Dear Healthcare Professional Letter" i august 2006: Vi beklager den mangelfulde opfølgning på udsendelsen af brevet, uanset at vi i situationen havde en berettiget forventning om, at GE Healthcare ville udsende brevet uden yderligere initiativer fra vores side.

Det nærmere grundlag for disse synspunkter fremgår af notatet, der udgør vores høringssvar, ligesom advokatens øvrige mindre kritikpunkter og undren er kommenteret i notatet.

Selvom vi kun er enige i nogle af advokatens kritikpunkter, er vi lydhøre over for kritikken og ønsker at tage læring af den.



Det er også vigtigt for os, at alle de erfaringer, der kan drages af denne sag, bliver anvendt i det fremadrettede arbejde med at understøtte patient-sikkerhed ved brug af lægemidler.

Vi står naturligvis til rådighed med yderligere oplysninger, hvis der skulle være behov for det.

Med venlig hilsen

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jytte Lyngvig', with a small dot above the final 'i'.

Jytte Lyngvig
Direktør

Lægemiddelstyrelsen

Den 1. december 2010

J.nr. 1121-1091

Kommentarer til advokat Jens Rostock-Jensens rapport om Omniscan

Indenrigs- og sundhedsministeren har i brev af 12. november 2010 bedt om Lægemiddelstyrelsens bemærkninger til advokat Jens Rostock-Jensens undersøgelsesrapport af 4. november 2010 vedrørende Omniscan. Rapporten er alene baseret på det foreliggende skriftlige materiale fra de involverede myndigheder.

Ud over bemærkninger til rapporten beder ministeren Lægemiddelstyrelsen om at oplyse, hvilke overvejelser og konkrete tiltag rapporten giver anledning til.

Vi er i Lægemiddelstyrelsen dybt berørte af den situation og de lidelser, som denne sag har påført både patienter og pårørende. Vi har allerede taget en række initiativer og vil gøre endnu mere for, at risikoen for, at en sådan sag gentager sig, er så lille som overhovedet muligt.

Lægemiddelstyrelsen er, som det vil fremgå af det følgende, kun enig i nogle af advokatens kritikpunkter. Uanset dette er vi lydhøre over for kritikken og ønsker at tage læring af den.

Det er også vigtigt for Lægemiddelstyrelsen, at alle de erfaringer, der kan drages af denne sag, bliver anvendt i det fremadrettede arbejde med at understøtte patientsikkerhed ved brug af lægemidler.

Lægemiddelstyrelsens besvarelse falder i to dele. I første del (I) besvarer vi den kritik, der er rejst i advokatrapporten.

I anden del (II) opregner vi en række initiativer til forbedring af bivirkningsovervågningen og af kvalitetssikring af godkendelsen af lægemidler. Lægemiddelstyrelsen har bl.a. besluttet at foretage en opstramning af praksis vedrørende udsendelse af Dear Healthcare Professional Letters, at udarbejde en beredskabsplan for udsendelse af kommunikation på bivirkningsområdet og at udarbejde en plan – på grundlag af en risikobaseret tilgang – for kvalitetssikring af tidligere nationale godkendelser.

I. Lægemiddelstyrelsens bemærkninger til den rejste kritik

Advokat Jens Rostock-Jensen finder, at Lægemiddelstyrelsen har begået alvorlige fejl og forømmelser i forbindelse med:

- 1) Fjernelsen af kontraindikationen for Omniscan i 1998.
- 2) Besvarelsen af Folketingspørgsmål nr. 256 og S 1188 i februar 2009.



Endvidere vurderer advokaten, at Lægemiddelstyrelsen har handlet forsømmeligt i forbindelse med:

- 3) Forløbet fra bivirkningsindberetningerne i marts/maj 2006 og frem til udsendelsen af "Dear Health Care Professional Letter" i august 2006.

Herudover vurderer advokaten, at Lægemiddelstyrelsens sagsbehandling ikke var optimal, i og med at styrelsen ifølge advokaten

- 4) ikke foretog en detaljeret gennemgang af sagsakterne for så vidt angår fjernelsen af kontraindikation i 1998 allerede ved modtagelsen af bivirkningsindberetningerne i marts/maj 2006 og
- 5) ikke vejede hensynet til nyrepatienterne tungere end tilfældet var i hele perioden marts 2006 til februar 2007.

Endelig finder advokaten, at der er grundlag for

- 6) undren – men ikke kritik – over at Lægemiddelstyrelsen ikke allerede i forbindelse med udarbejdelsen af Omniscanredegørelsen i februar/marts 2008 opdagede, at der var begået fejl i forbindelse med fjernelsen af kontraindikationen.

Ad 1) Fjernelsen af kontraindikation for Omniscan i 1998

Advokaten anfører i rapporten, at "*Jeg finder, at Lægemiddelstyrelsen har begået alvorlige fejl og forsømmelser ved den samlede sagsbehandling i forbindelse med godkendelsen af fjernelsen af kontraindikationen i 1998*".

Kritikken bygger på en gennemgang af ansøgningssagen, herunder særligt virksomhedens følgeskrivelse til ansøgningen, udkast til ændret produktresumé fremsendt sammen med ansøgningen samt den medicinske votering (bilag 1-3). Kritikken omhandler mere end blot fjernelsen af kontraindikationen.

Assessors vurdering af dokumentationen

På baggrund af gennemgangen vurderer advokaten, fx på side 160, at: "*... da Lægemiddelstyrelsen som beskrevet slet ikke foretog en konkret faglig vurdering af ønsket om fjernelse af kontraindikationen. Den fremsendte lægefaglige dokumentation blev således ikke gennemgået [Lægemiddelstyrelsens fremhævelse], ligesom der ikke blev foretaget en egentlig vurdering af forholdet mellem ulemper og risici ved en fjernelse af kontraindikationen, herunder om den fremlagte dokumentation var tilstrækkelig i forhold til den ønskede ændring.*"

En gennemlæsning af voteringen viser, at assessoren i relation til pkt. 4.4 – "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" har anført: "*Der ansøges om 2 tilføjelser, begge substantieret i "Periodic Safety Update" på produktet (indsendt). Der er en kvinde, der fik anafylaktisk (non-fatal) shock. Dette er det første tilfælde efter brug på ca. 2 mill. mennesker. Endelig kan der indtræde et mindre fald i GFR, af usikker klinisk betydning hos enkelte patienter med svær nyreinsufficiens (se rapporten "Patients with impair renal function"). Der tilrådes forsigtighed hos denne patientgruppe.*" [Lægemiddelstyrelsens fremhævelser].

Voteringen vedrører to tilføjelser til pkt. 4.4 om advarsler. Den første vedrørende anafylaktisk chok blev dokumenteret af ansøger i den indsendte PSUR (Periodic Safety Update) samt medfølgende Expert Statement. Den anden omhandler et mindre fald i GFR (renal filtrationshastighed, dvs. den væskemængde der pr. tidsenhed udfiltreres gennem nyrene) og blev dokumenteret i den indsendte ekspertrapport fra Henrik Thomsen samt de medfølgende kliniske studier.

Som det fremgår, henviser assessor selv til de enkelte dele af dokumentationen (PSUR og ekspertrapport), og det er på denne baggrund styrelsens opfattelse, at det fremsendte dokumentationsmateriale er vurderet af assessoren.

Anvendelse til patienter med svært nedsat nyrefunktion

I den skriftlige votering, pkt. 5.2 – ”Farmakokinetiske egenskaber” er anført: *”Tilføjelserne vedrørende kinetik hos nyresyge og raske kan accepteres”*. Den tilføjelse til produktresuméets pkt. 5.2, som der her kommenteres på, er som følger: *”Hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) vil halveringstiden i eliminationsfasen forlænges i en grad, der er omvendt proportionalt til GFR”*.

Ovennævnte pkt. 4.4, næstsidste sætning, og pkt. 5.2 viser, at assessoren må have været klar over, at Omniscan ville kunne blive anvendt på patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Fjernelse af kontraindikation

Advokaten vurderer på side 160 i advokatrappen, at *”... da Lægemiddelstyrelsen som beskrevet slet ikke foretog en konkret faglig vurdering af ønsket om fjernelse af kontraindikationen [Lægemiddelstyrelsens fremhævelse]. Den fremsendte lægefaglige dokumentation blev således ikke gennemgået, ligesom der ikke blev foretaget en egentlig vurdering af forholdet mellem ulemper og risici ved en fjernelse af kontraindikationen, herunder om den fremlagte dokumentation var tilstrækkelig i forhold til den ønskede ændring.”*

Lægemiddelstyrelsens har for sit vedkommende i redegørelse af 27. marts 2008, afsnit 4.2.4, tilkendegivet:

”Det fremgår ikke af sagen, at der blev foretaget en specifik vurdering af ønsket om at få kontraindikationen slettet.

...

Der synes ikke i forbindelse med disse ændringer af produktresumeeet at have været overvejelser om eventuelt at indsnævre doseringsintervallet for patienter med nedsat nyrefunktion”.

Denne tilkendegivelse fra styrelsen bygger på en vurdering af voteringen, der ud for pkt. 4.3 – ”Kontraindikationer” ikke forholder sig til den ønskede fjernelse af kontraindikationen, hvilket er det korrekte sted at anføre overvejelser omkring kontraindikationer.

Voteringen under pkt. 4.3 har følgende ordlyd: *””Overfølsomhed for Omniscan” er anført. Er acceptabelt. Specielt betræffende for anafylaktiske reaktioner (se nedenfor). Tilføjelsen kan godkendes.”*

Der er her tale om en fejl omkring produktresuméets pkt. 4.3, idet assessoren i voteringen skriver, at en kontraindikation vedrørende overfølsomhed kan **tilføjes** ("*Tilføjelsen kan godkendes*"), og ikke at en kontraindikation, for så vidt angår patienter med nedsat nyrefunktion, kan **fjernes**, hvilket ville have været det rigtige.

På grund af den mangelfulde dokumentation af sagen, kan det ikke dokumenteres, hvad det egentlige forløb har været. Den pågældende assessor kan grundet det lange tidsforløb forståeligt nok ikke længere huske detaljerne i sagsbehandlingen, herunder den medicinske votering, men medgiver at spørgsmålet vedrørende fjernelsen af kontraindikationen muligvis er misforstået. Derfor kan sagsforløbet kun beskrives hypotetisk.

Advokaten har bl.a. på side 159 anført "*... at selve den medicinske votering er særdeles mangelfuld. [Assessoren] misforstår den ønskede fjernelse af kontraindikationen og tror fejlagtigt at ansøgningen vedrører et ønske om at tilføje sætningen "overfølsomhed overfor Omniscan".*"

Lægemiddelstyrelsen kan opstille flere forskellige hypoteser om forløbet:

Enten har assessoren rent faktisk forstået ønsket om at fjerne kontraindikationen, men har ikke fået dokumenteret sin votering korrekt. Med hensyn til den meget væsentlige doseringsbegrænsning for patienter med svært nedsat nyrefunktion kan assessoren ved denne hypotese have vurderet, at den tilføjede advarsel for patienter med svært nedsat nyrefunktion under pkt. 4.4¹ sammenholdt med den generelle doseringsvejledning² var tilstrækkelig. Ser man på de øvrige europæiske produktresuméer, der blev udarbejdet ved den samme variationsansøgning i de øvrige lande, ses det, at de har lignende måder at adressere brugen af Omniscan til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Alternativt har assessor troet, at kontraindikation i pkt. 4.3 ikke skulle fjernes, men at der blot skulle tilføjes en advarsel om anafylaktiske chok. Det ville i givet fald forklare den måde, voteringen er forfattet på, samt hvorfor der ikke er taget stilling til doseringsbegrænsningen for patienter med svært nedsat nyrefunktion. På den anden side forklarer denne hypotese ikke, hvorfor assessor i sin votering udtrykkeligt har taget stilling til brugen af stoffet på patienter med svært nedsat nyrefunktion i pkt. 4.4 og pkt. 5.2, hvilket jo så var i strid med den gældende kontraindikation.

En tredje hypotese kunne være, at assessor helt har overset den gældende kontraindikation for patienter med svært nedsat nyrefunktion – han har måske troet, at kontraindikationen er blevet fjernet ved en tidligere lejlighed og på det grundlag taget stilling til de øvrige ændringsønsker til produktresuméet.

Når man ser på ekspertrapporten i det fremsendte dokumentationsmateriale, fremgår det tydeligt på side 3, at materialet er udarbejdet med henblik på behandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion:

¹ Pkt. 4.4. "*Hos enkelte patienter med svær nyreinsufficiens (GFR<10)[...]*" i produktresuméet.

² "*Generel MRI. Voksne: 0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt) evt. 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg.*" – Formuleringen indebærer at brugen af 0,3 mmol er sekundær i forhold til 0,1 mmol – 0,3 mmol bør derfor kun anvendes, hvis de konkrete omstændigheder tilsiger dette.

"Since there is no documentation for the safety of Omniscan in patients with a glomerular filtration rate < 30 ml/min., the use of Omniscan in these patients is presently contraindicated in some countries. Due to the obvious diagnostic usefulness of Omniscan in patients with a glomerular filtration rate < 30 ml/min., a clinical trial program with such patients and patients on replacement therapy has been performed by Nycomed Imaging AS during the period 1991-1996 in order to demonstrate that Omniscan can be used safely in these patients."

Der er tale om undersøgelser, som er påkrævede for at understøtte en fjernelse af kontraindikationen, og dette formål fremgår også af den samlede konklusion på side 15 i ekspertrapporten:

"It is well documented that gadodiamide injection at a dose of 0.1 mmol/kg b.w. is safe and well tolerated in patients with severely reduced renal function (GFR < 30 ml/min.) or with end-stage renal failure treated with dialysis (hemodialysis or peritoneal dialysis). Gadodiamide behaves in the body exactly as the other well known contrast media for radiological procedures and MRI procedures. Severely reduced renal function or replacement therapy do not contraindicate the use of gadodiamide [Lægemiddelstyrelsens fremhævelse]. No special procedures e.g. daily hemodialysis for three days are necessary."

En sådan konklusion i ekspertrapporten ville næppe foreligge, hvis de ønskede ændringer blot vedrørte advarsler og tilføjelser til forskellige punkter i produktresumeeet, og disse er da heller ikke omtalt i konklusionen.

Fastsættelse af dosering

Der ses i voteringen ikke at være taget stilling til doseringsstørrelse for patienter med svært nedsat nyrefunktion. Den fremlagte dokumentation vedrører en dosering på 0,1 mmol/kg, mens produktresumeeets formulering af den godkendte dosering er: *"Generel MRI. Voksne: 0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt) evt. 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg."*

Denne formulering indebærer, at brugen af 0,3 mmol/kg er sekundær i forhold til 0,1 mmol/kg, og den skal yderligere ses sammen med advarslen under pkt. 4.4 om at udvise forsigtighed ved brug patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Uanset hvad der faktisk måtte være sket i styrelsens sagsbehandling i forbindelse med fjernelse af kontraindikationen, er det styrelsens vurdering, at det er meget sandsynligt, at fjernelsen i 1998 af kontraindikationen samt den fastsatte dosering i pkt. 4.2 og advarsel i pkt. 4.4 i lyset af den foreliggende viden i 1997-98 under alle omstændigheder ville være blevet resultatet af assessorens votering på baggrund af den indsendte dokumentation. Man vidste nok, at udskillelse af gadodiamid var betydeligt langsommere hos nyresyge, men det i sig selv skulle ikke kontraindicere brugen af et kontrastmiddel, som i modsætning til andre lægemidler normalt kun gives som en engangsdosis forud for MR-scanning.

Ved den oprindelige godkendelse i 1994 blev der således lagt vægt på, at Omniscan er beregnet til at blive givet som engangsdosis, jf. følgende fra den medicinske votering:³:

³ Voteringen fra 1993 er citeret på advokatrapportens side 75

"Toksikologisk er der intet specielt at bemærke, i forhold til at stoffet skal anvendes til engangsdosering. Det er dog ikke undersøgt, om præparatet går over placenta, eller om det udskilles i mælk."

Ligeledes var det heller ikke kendt, at gadodiamid kan forårsage NSF⁴ (Nefrogen Systemisk Fibrose) hos svært nyresyge. NSF var ikke en kendt sygdom i 1997/98 og er første gang beskrevet i litteraturen i år 2000.

Et signal om et muligt sikkerhedsproblem med hensyn til NSF forelå ikke før 2006. Dette er yderligere kompliceret af, at NSF er en sygdom med fortykninger i hud og bindevæv og ikke en nyresygdom.

Godkendelse af variationen i andre europæiske lande

Når Lægemiddelstyrelsen er af den opfattelse, at man i 1998 – også ved korrekt sagsbehandling – ville have accepteret ophævelse af kontraindikationen, skyldes det også, at en meget stor del af de øvrige EU-lande kom frem til samme konklusion i deres vurdering af den samme variationsansøgning. Samtlige de lande, hvor virksomheden ansøgte om at få fjernet kontraindikationen, tillod dette, i alt 26 nuværende EU- og EØS-lande (ekskl. Danmark).

Det er vigtigt at bemærke, at den danske afgørelse **ikke** har været anvendt af de andre lande i forbindelse med deres vurdering, og den danske vurdering ses heller ikke at være sendt til de andre lande, da den ansøgningsprocedure, Omniscan fulgte, var den såkaldte Multistate EU Procedure, hvor kun den allerførste ansøgning om markedsføringstilladelse kørte fælles europæisk, mens alle senere variationsansøgninger udelukkende blev behandlet nationalt.

Advokaten har bl.a. på side 176 i sin rapport refereret til de øvrige EU-/EØS-landes afgørelser: *"Lægemiddelstyrelsen skriver videre under pkt. 4.2.4, at en række andre lande ligeledes ophævede kontraindikationen i 1998. Dette er imidlertid en unuanceret gengivelse af faktum, da mange af de nævnte lande fastsatte betingelser for fjernelsen af kontraindikationen, f.eks. ved at begrænse den tilladte dosis over for nyrepatienter. S. 176."*

Ud af 26 nuværende EU- og EØS-lande er det kun 5, der har begrænset doseringen til 0,1 mmol/kg. Og af disse 5 er det kun 2 (Tyskland og Spanien), der har truffet beslutning om dosisbegrænsning specifikt for gruppen af patienter med svært nedsat nyrefunktion, dvs. som følge af ophævelsen af kontraindikationen. De øvrige 3 lande (Storbritannien, Frankrig og Luxemburg) har generelt kun tilladt doseringen 0,1 mmol/kg for indikationen Generel MRI. Af de 5 lande er det kun 1 land (Storbritannien), der har indført en bestemmelse om minimumsinterval på 7 dage mellem 2 behandlinger (ikke samme land som har specifik dosisbegrænsning til patientgruppen).

Ingen af de øvrige nuværende 21 EU-/EØS-lande – Sverige, Holland, Finland, Grækenland, Estland, Cypern, Norge, Irland, Belgien, Italien, Tjekkiet, Østrig, Bulgarien, Polen, Portugal, Island, Ungarn, Litauen, Letland, Rumænien og Slovakiet – indførte en dosisbegrænsning på

⁴ Gadolinium er ikke nyretoksisk. Gadolinium udskilles via nyrerne, men skader ikke nyrerne. NSF er en sygdom, der viser sig ved bindevævsdannelse (fibrose) i huden og de indre organer. Bindevævsdannelsen sker efter ophobning af gadolinium i kroppen. Hos patienter med nedsat nyrefunktion udskilles gadolinium meget langsomt. Det øger risikoen for skader i andre væv og organer i form af NSF.

0,1 mmol/kg, hverken specifikt for patientgruppen eller generelt for MRI-indikationen. Ét af landene indførte et minimumsinterval på 72 timer mellem 2 behandlinger for patientgruppen.

Dette resulterede i forskellige udformninger af advarsler i flere af produktresuméerne i forhold til det danske produktresumé.

Disse afgørelser er truffet i perioden 1997-2003.

For samtlige af de 26 lande med undtagelse af ét gælder, at der var godkendt en CNS-indikation⁵ med dosering 0,3 mmol/kg, og det betyder, at kun de 2 lande, der har indført specifik dosisbegrænsning til patientgruppen med svært nedsat nyrefunktion, kan siges at have truffet en tilstrækkelig præcis begrænsning i doseringen.⁶

Ovenstående bygger på den oversigt over ophævelse af kontraindikationen i de europæiske lande, som Lægemiddelstyrelsen modtog fra GE Healthcare den 20. februar 2009. Der er enkelte uoverensstemmelser mellem oplysningerne i oversigten og den senest fremsendte PSUR, men dette ændrer ikke på det generelle billede.⁷

Samlet gennemgang af Lægemiddelstyrelsens sagsbehandling af variationsansøgningen

Det er utvivlsomt, at det optimale produktresumé med nutidens viden havde været udformet med en specifik dosisbegrænsning på 0,1 mmol/kg for patienter med svært nedsat nyrefunktion kombineret med et minimumsinterval mellem flere behandlinger.

Lægemiddelstyrelsen finder det som nævnt ikke klart, hvad der lå bag den foretagne medicinske vurdering.

Desuden blev variationsansøgningen ikke forelagt Registreringsnævnet, hvilket de fleste øvrige væsentlige variationsansøgninger vedrørende lægemidlet er blevet. Det er styrelsens umiddelbare antagelse, at Registreringsnævnet i givet fald ville have opdaget de ovenstående fejl.

I forbindelse med Lægemiddelstyrelsens bidrag til opfølgning på samrådsspørgsmål Q, oversendte Lægemiddelstyrelsen den 18. marts 2009 materiale til Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, der blandt andet indeholdt følgende formulering:

"Lægemiddelstyrelsen accepterede de ændringer, der blev ansøgt om. Det fremgår ikke af sagsakterne, at der blev foretaget en specifik vurdering af ønsket om at få kontraindikationen slettet. Ændringerne blev ikke forelagt for Registreringsnævnet, før de blev godkendt."

⁵ Centralnervesystemet

⁶ Lægemiddelstyrelsen har i forbindelse med denne besvarelse bedt styrelsens mest erfarne medicinske overlæge om at udarbejde en vurdering på baggrund af den ekspertrapport, der blev fremsendt med variationsansøgningen og med udgangspunkt i datidens viden om gadolinium og patienter med svært nedsat nyrefunktion, for herefter at konstruere det optimale produktresumé, der burde have været resultatet i alle de europæiske lande. Se bilag 4.

⁷ Det har ikke været praktisk muligt i forbindelse med udarbejdelse af denne besvarelse at indhente de originale produktresuméer.

En anden årsag til, at assessorens fejl vedrørende pkt. 4.3 ikke blev opdaget, er muligvis, at sagen midt i forløbet skiftede sagsbehandler. Det må konstateres, at styrelsens kvalitetssikring af sagsbehandlingen her svigtede.

På baggrund af en samlet vurdering af sagsbehandlingsforløbet i 1997-98 er Lægemiddelstyrelsen enig i, at styrelsen har begået flere fejl og forsømmelser ved sagsbehandlingen i forbindelse med fjernelsen af kontraindikationen i 1998, der tilsammen udgør en alvorlig fejl fra Lægemiddelstyrelsens side i forbindelse med behandlingen af variationsansøgningen i 1997-98. Dette skal Lægemiddelstyrelsen beklage.

Nuværende praksis

I dag er en række forhold omkring Lægemiddelstyrelsens processer for håndtering af variationsansøgninger ændret. Der har været tale om en løbende udviklingsproces gennem årene, også som følge af ny lovgivning og nye opgaver. Fokus er konstant på kvalitetssikring og på at tilrettelægge processerne så optimalt som muligt.

- Alle medicinske voteringer læses igennem og kvalitetssikres af en af Lægemiddelstyrelsens overlæger.
- Alle uoverensstemmende synspunkter mellem koordinatore, eksterne assessorer, Registreringsnævnets og godkendelsesafdelingens interne læger håndteres, således at eventuelle uenigheder afklares og om nødvendigt tages sagen op i afdelingsledelsen i Lægemiddelgodkendelse.
- Desuden er det blevet præciseret i de interne instrukser, at fjernelse af kontraindikationer som udgangspunkt skal anses som en indikationsudvidelse og dermed forelægges Registreringsnævnet.
- Det er endvidere fast praksis, at dagsorden og materiale, som skal på møde i Registreringsnævnet, bliver gennemgået på et møde i afdelingsledelsen i Lægemiddelgodkendelse. Afdelingens overlæger indgår i afdelingsledelsen.

Endelig indebærer de europæiske godkendelsesprocedurer, der er blevet fuldt implementeret fra 1998, et langt bedre samspil mellem de europæiske lægemiddelmyndigheder, idet flere lande vurderer samme ansøgning og koordinerer de faglige vurderinger. De europæiske procedurer indebærer således en kvalitetssikring af de vurderinger, som godkendelserne baserer sig på. Stort set alle lægemidler til mennesker godkendes i dag via en af de europæiske procedurer.

EU-procedurer for lægemiddelgodkendelse

Før 1995 var nationale ansøgninger og godkendelser det hyppigst forekommende og EU-procedurer var noget specielt. I dag er det omvendt.

Den oprindelige godkendelse af Omnican i 1994 blev gennemført via den såkaldte Multistate EU Procedure. Det indebærer, at den første vurdering af ansøgningen blev udført initialt af Storbritannien, der fungerede som referenceland (RMS). Efterfølgende blev ansøgningen indsendt i en række andre lande, som dels foretog en egen vurdering, dels henholdt sig til den britiske vurdering.

I Multistate Proceduren blev der gennemført en fælleseuropæisk vurdering af den første ansøgning om markedsføringstilladelse. Når enighed var opnået, udstedte hvert enkelt land en national markedsføringstilladelse, og produktresumeeet i alle lande var det samme. Herefter ophørte det europæiske samarbejdet og alle efterfølgende variationsansøgninger blev behandlet nationalt uden nogen europæisk koordinering. Dette er således tilfældet for den her omhandlede variati-

onsansøgning for Omnican, og det betyder, at andre lande ikke har baseret deres godkendelse af variationsansøgningen på den danske godkendelse.

Multistate Proceduren blev i 1995 afløst af den gensidige anerkendelsesprocedure, Mutual Recognition Procedure (MRP), som går ud på, at et lægemiddel, der ønskes markedsført i flere EU-lande, godkendes på basis af en allerede udstedt markedsføringstilladelse i et EU-land. Den afviger fra Multistate proceduren ved, at godkendelserne forbliver harmoniserede. Alle variationer skal vurderes fælleseuropæisk og bliver kun godkendt i fællesskab efter en række EU-bestemmelser. MRP blev fra 1998 obligatorisk, hvis ansøger ønsker at markedsføre lægemidlet i flere lande.

Hvis Omnican var blevet godkendt via MRP-proceduren, ville man ikke være endt i en situation, hvor landene i forskellige grupperinger traf divergerende afgørelser om dosering og behandlingsinterval.

I 2005 er også tilkommet den Decentrale Procedure (DCP) for godkendelse af lægemidler, hvor et lægemiddel, der ønskes markedsført i flere EU-lande, vurderes initialt af ét EU-land, hvorefter de øvrige omfattede EU-lande vurderer ansøgningen på basis af den først foretagne vurdering og opnår enighed om afgørelsen efter en række bestemmelser i EU-lovgivningen. Det samme gælder for efterfølgende variationsansøgninger.

Lægemidler, der udelukkende skal markedsføres i Danmark, ansøges efter den nationale procedure.

Ad 2) Besvarelsen af Folketingspørgsmål nr. 256 og S 1188 i februar 2009

Advokaten anfører i rapporten, at *"Jeg finder, at Lægemiddelstyrelsen har begået alvorlige fejl og forsømmelser ved at tilbageholde informationer fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse i besvarelsen af folketingspørgsmål nr. 256 og S 1188 i februar 2009"*.

På grundlag af formuleringer i en intern mail af 12. februar 2009 konkluderes det i advokatrapporten, at man i styrelsen pr. 12. februar 2009 var kommet i besiddelse af "væsentligt ny viden" om fejlene i sagsbehandlingen i forbindelse med fjernelsen af kontraindikationen. Det anføres videre i rapporten, at denne væsentlige nye viden ikke blev kommunikeret til ministeriet i forbindelse med udarbejdelsen af styrelsens oplæg til besvarelsen af de to spørgsmål fra Folketinget.

På baggrund heraf konkluderer rapporten (s148): *"Besvarelsen var derfor ikke fyldestgørende og afspejlede ikke den viden om forløbet, som Lægemiddelstyrelsen havde"*.

Lægemiddelstyrelsen skal afvise, at styrelsen qua mailen af 12. februar 2009 var kommet i besiddelse af væsentlig ny viden.

I Omnicanredegørelsens beskrivelse af det faktuelle forløb i sagen er det anført:

"Det fremgår ikke af sagen, at der blev foretaget en specifik vurdering af ønsket om at få kontraindikationen slettet.

...

Der synes ikke i forbindelse med disse ændringer af produktresumeeet at have været overvejelser om eventuelt at indsnævre doseringsintervallet for patienter med nedsat nyrefunktion"

Den mangelfulde sagsbehandling var således allerede kendt og oplysning herom offentliggjort i marts 2008 i Omniscanredegørelsen. Det var og er endvidere styrelsens forståelse, at folketingsspørgsmål nr. 316 fra april 2008 var udtryk for, at udvalget var klar over, at der var begået et sagsbehandlingsfejl i forbindelse med fjernelsen af kontraindikationen. Folketingsspørgsmål S 316 havde følgende ordlyd:

”Ministeren bedes oplyse, om han finder det tilfredsstillende, at Lægemiddelstyrelsen i 1997 og 1998 ikke foretog en specifik vurdering af producentens ønske om at få kontraindikationen vedrørende nyrepatienter slettet, på trods af, at tidligere undersøgelser fra 1992 klart havde vist, at nyrepatienter var langt mere udsatte end raske.”

I styrelsens bidrag til besvarelse indgår følgende formuleringer, der også er medtaget i det endelige svar: *”... Endelig fremgår det, som nævnt i spørgsmålet, af redegørelsen, at Lægemiddelstyrelsens sagsmateriale ikke indeholder oplysninger om, at Lægemiddelstyrelsen foretog en specifik vurdering af ønsket om at få kontraindikationen slettet. Det er med andre ord ikke i dag muligt at fastslå, hvilke overvejelser der blev gjort i forbindelse med den medicinske vurdering af sagen. Det er dog ikke nødvendigvis det samme som, at spørgsmålet ikke blev vurderet. Men det må konstateres, at vurderingen ikke er dokumenteret”* [Lægemiddelstyrelsens fremhævelse].

Der var således ikke tale om, at den fejlagtige sagsbehandling først gik op for styrelsen ved mailen af 12. februar 2009, således som advokaten anfører. Dette underbygges i øvrigt af, at ingen svarede på den pågældende mail – hvis der generelt var en oplevelse af, at der her var tale om ny og væsentlig viden, ville mailen formentlig have afstedkommet en række svar og kommentarer.

Advokaten anfører desuden, at det fremgår af et af de dokumenter, der er vedhæftet mailen af 12. februar 2009, at **dokumentationen** ikke er vurderet. Det er ikke korrekt. Der er i det pågældende vedhæftede dokument udelukkende kommenteret på, at ændringen af pkt. 4.3 i produktresuméet er misforstået. De andre ændringer i produktresuméet er alle fagligt vurderet på grundlag af dokumentationen, og det er ikke kommenteret i mailen.

Advokaten konkluderer på side 90, 1. afsnit, og på side 160, 5. afsnit, at *”Den lægefaglige dokumentation blev således ikke vurderet”*. Denne konklusion er der ikke belæg for.

Endelig fremgår det af selve mailteksten – *”[...]hvor vi hidtil ikke rigtig kunne se, hvad det var der gik galt. Det kan jeg nu efter at have læst ...”* [Lægemiddelstyrelsens fremhævelse] – at det ikke var ny viden, at sagen ikke var blevet sagsbehandlet korrekt.

Spørgsmål nr. 256 angik et ønske om *”... [at] uddybe baggrunden for [fjernelsen af kontraindikationen for patienter med nedsat nyrefunktion]”*. Der blev ikke efterspurgt en stillingtagen til Lægemiddelstyrelsens sagsbehandling. Lægemiddelstyrelsen opfattede således spørgsmålet som et ønske om at få nærmere beskrevet, hvilken dokumentation virksomheden havde fremlagt som baggrund for ansøgningen om ophævelse af kontraindikationen.

Samlet set er det Lægemiddelstyrelsen opfattelse, at den manglende specifikke stillingtagen til kontraindikationen under sagsbehandlingen i 1998 var velkendt. Lægemiddelstyrelsens har derfor svaret korrekt og koncist på spørgsmålene.⁸

I tidsmæssig sammenhæng med udarbejdelsen af bidrag til besvarelse af folketingspørgsmålene udarbejdede styrelsen den 24. februar 2009 også et bidrag til brug for ministerens besvarelse af en række anklager mod Lægemiddelstyrelsen i "Dagens Medicin". Bidraget indeholdt følgende formulering:

" Ad 4: Fataalt sløseri med produktresumé

Som anført i Omniscanredegørelsens afsnit 4.2.4 fremgår det ikke af Lægemiddelstyrelsens sagsdokumenter vedrørende den ændring af godkendelsen af Omniscan, der bl.a. omfattede fjernelse af kontraindikationen for personer med nedsat nyrefunktion, at det blev overvejet at indsnævre doseringsintervallet for patienter med nedsat nyrefunktion. Det kan undre, specielt med den viden vi har i dag, men det er fakta. (Her går jeg ud fra, at den uvildige undersøgelse må se nærmere på sagsbehandlingen i forbindelse med denne ændring!)" [Lægemiddelstyrelsens fremhævelse].

Advokaten kritiserer videre styrelsen for i sine svar at henvise til "den ekspertrapport, som var vedlagt ansøgningen i 1997, til trods for at der ikke blevet foretaget en faglig vurdering af denne rapport under behandlingen af ansøgningen(s146)". Som nævnt ovenfor mener Lægemiddelstyrelsen, at der rent faktisk blev foretaget en faglig vurdering af ekspertrapporten, og at det derfor var relevant at henvise til den i bidraget til besvarelse.

I forhold til Lægemiddelstyrelsens bidrag til besvarelse af spørgsmål nr. 256 af 10. februar 2009 kritiserer advokaten styrelsen for ikke at have gengivet de nærmere betingelser for fjernelsen af kontraindikationen i de øvrige 26 EU-lande.

Det skal hertil bemærkes, at der ud fra en ordlydsfortolkning er svaret korrekt på spørgsmålet "Ministeren bedes endvidere oplyse, hvornår de øvrige EU lande fjernede kontraindikationen" [Lægemiddelstyrelsen fremhævelse], da der i svaret gives en oversigt over datoer for alle 26 øvrige EU-lande.

Det er korrekt, at styrelsen den 20. februar 2009 fra GE Healthcare modtog en oversigt i skemaform indeholdende blandt andet doseringsangivelser i de europæiske lande. Lægemiddelstyrelsen skal medgive, at denne oversigt kunne have været oversendt til ministeriet som supplerende information i tilknytning det stillede spørgsmål.

Lægemiddelstyrelsen har, som det fremgår ovenfor, svaret korrekt og koncist på folketingspørgsmålene.

Ad 3) Forløbet fra bivirkningsindberetningerne i marts/maj 2006 og frem til udsendelsen af "Dear Health Care Professional Letter" i august 2006

Advokaten anfører i rapporten, at "Jeg finder, at Lægemiddelstyrelsen, gennem en kombination af samtlige sagsbehandlingselementer, har handlet forsømmeligt i forløbet fra bivirknings-

⁸ Ved udarbejdelse af bidrag til besvarelse af folketingspørgsmål skal "Lægemiddelstyrelsens retningslinjer for besvarelse af folketingspørgsmål af 9. januar 2007" følges.

indberetningerne i marts/maj 2006 frem til udsendelsen af Dear Healthcare Professional Letter" i august 2006".

Kritikken beror på en samlet vurdering af de tiltag, som Lægemiddelstyrelsen iværksatte i perioden fra marts til august 2006. Advokaten skriver, at disse tiltag samlet set må betegnes som utilstrækkelige, og at Lægemiddelstyrelsen ved en optimal sagsbehandling ville have vejet hensynet til nyrepatienterne tungere på trods af tvivlen om kausalitet mellem Omniscan og NSF.

Lægemiddelstyrelsens generelle bemærkninger til forløbet

Lægemiddelstyrelsen har noteret sig, at advokatens kritik af, hvornår og hvordan Lægemiddelstyrelsen skulle have ageret i tidsrummet fra marts til august 2006 i forhold til de enkelte handlinger, beror på et skøn.

Lægemiddelstyrelsen er enig i den rejste kritik af, at styrelsen ikke fulgte op på den med GE Healthcare aftalte udsendelse af Dear Healthcare Professional Letter.

Lægemiddelstyrelsen modtog de første bivirkningsindberetninger om NSF i slutningen af marts og starten af maj 2006. Der var tale om i alt 20 indberetninger fra ét hospital, Herlev Hospital.

Lægemiddelstyrelsen underrettede i henhold til lovgivningen indehaveren af markedsførings-tilladelsen og Det Europæiske Lægemiddelagentur om disse indberetninger.

Ved sagens begyndelse havde Lægemiddelstyrelsen ikke den nødvendige og tilstrækkelige dokumentation til at træffe beslutning om at genindføre kontraindikationen for Omniscan. Der var rejst mistanke om et muligt sikkerhedsproblem. Ved modtagelsen af de første bivirkningsindberetninger var situationen, at kun 2 hospitaler i EU havde set patienter med NSF. Dette indikerede ikke, at der var tale om et bivirkningsproblem, men ad der kunne være andre årsager til, at patienterne havde fået NSF.

I Lægemiddelstyrelsen var der faglig skepsis i forhold til, om der kunne være tale om et bivirkningsproblem. Omniscan havde været markedsført på verdensplan i en årrække, og i 2006 var det estimeret, at lægemidlet havde været anvendt til mere end 30 mio. patienter,⁹ herunder nyrepatienter.

Lægemiddelstyrelsen vurderede, at der var grundlag for at foretage yderligere undersøgelser, men ikke at der var grundlag for at ændre anbefalingerne vedrørende brugen af Omniscan. Det var i øvrigt den samme konklusion, som EU's Bivirkningskomité kom frem til på sit møde i juni 2006 (bilag 4). EU's Bivirkningskomité besluttede at foretage en undersøgelse af sikkerheden ved samtlige gadoliniumholdige MR-kontrastmidler (bilag 5), og den danske repræsentant anmodede efter mødet om, at sagen blev undersøgt inden for korte tidsfrister (bilag 6 og 7).

Den 11. maj 2006 holdt Lægemiddelstyrelsen møde med indehaveren af markedsføringstilladelsen til Omniscan, GE Healthcare. På dette tidspunkt var der i hele EU kendskab til 25 ind-

⁹ Jf. PSUR vedrørende Omniscan for perioden 1. februar til 15. maj 2006.

beretninger om NSF. Dels de 20 tilfælde i Danmark, dels 5 tilfælde i Østrig. På mødet blev indehaveren af markedsføringstilladelsen pålagt at indsende en ekstraordinær periodisk sikkerhedsopdateringsrapport med kort frist, der skulle indeholde en gennemgang og vurdering af indberetningerne om NSF. Rapporten skulle være Lægemedelstyrelsen i hænde den 2. juni 2006.

Lægemedelstyrelsen oplyste på mødet, at styrelsen ville offentliggøre information om sagen på sin hjemmeside og tilkendegav, at styrelsen forventede, at GE Healthcare udsendte information til relevante læger/hospitalsafdelinger. Dette fremgår af referatet fra mødet, der er udarbejdet af GE Healthcare (bilag 8).

På mødet gjorde GE Healthcare opmærksom på, at der i USA fandtes et register med ca. 200 mulige tilfælde af NSF indsamlet på verdensplan. Det viste sig efterfølgende, at der var svagheder omkring kvaliteten af data i dette register. Som det fremgår af Omniscanredegørelsen, var det en usikkerhed ved registeret, at der ikke var konsensus om, hvilke kriterier der skulle være opfyldt, for at man kunne bruge diagnosen NSF. Der var heller ikke i alle tilfælde sikre oplysninger om, hvilket kontrastmiddel patienterne havde fået, hvilken dosis der var anvendt, og om en patient eventuelt kunne have fået flere forskellige kontrastmidler.

Ligeledes den 11. maj 2006 orienterede Lægemedelstyrelsen myndighederne i de øvrige EU-lande om sagen og udbad sig oplysninger om eventuelle bivirkningsindberetninger om NSF (symptomer på NSF) i landenes bivirkningsdatabaser. Resultatet af forespørgslen blev fremlagt af Lægemedelstyrelsens repræsentant på mødet i juni i EU's Bivirkningskomité. Der var ikke umiddelbart relevante nye fund i de EU-lande, der besvarede Lægemedelstyrelsens henvendelse.

Den 29. maj 2006 informerede Lægemedelstyrelsen offentligheden om mistanken om, at der kunne være alvorlige bivirkninger i form af NSF forbundet med brug af Omniscan til nyrepatienter. Denne information blev publiceret på styrelsens hjemmeside.

Den 31. maj 2006 modtog Lægemedelstyrelsen et udkast til "Dear Healthcare Professional Letter" fra GE Healthcare. Styrelsen meddelte den 1. juni 2006 virksomheden, at ordlyden af brevet kunne accepteres, og Lægemedelstyrelsen forventede, at brevet ville blive udsendt umiddelbart herefter, hvilket er normal praksis i denne type sager.

Denne forventning blev understøttet af, at GE Healthcare skrev følgende i den ekstraordinære periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR), som styrelsen modtog den 7. juni 2006:

"In close co-operation with both FDA and the DMA, GE Healthcare decided to inform radiologists, nephrologists and dermatologists, directly and through their professional societies, by a Dear Healthcare Professional letter. The letter will be sent out worldwide as soon as possible (intended start in week 23¹⁰), national authorities will be consulted in advance where required. [Lægemedelstyrelsens fremhævelse]"

Styrelsen havde således en klar forventning om, at brevet ville blive sendt ud primo juni 2006.

¹⁰ Uge 23 i 2006 - mandag den 5. juni til søndag den 11. juni

Opfølgning på udsendelse af Dear Healthcare Professional Letter

Den 3. august 2006 modtog Lægemiddelstyrelsen en henvendelse fra to læger, hvorved styrelsen blev opmærksom på, at GE Healthcare ikke havde udsendt brevet som aftalt. Samme dag anmodede Lægemiddelstyrelsen derfor på ny indehaveren af markedsføringstilladelsen om at udsende informationen om den foreliggende problemstilling til samtlige relevante læger i form af et Dear Healthcare Professional Letter.

Den 8. august 2006 oplyste GE Healthcare, at brevet den 7. august 2006 var blevet sendt ud til 300 radiologer og 115 nefrologer.

Lægemiddelstyrelsen skal beklage den mangelfulde opfølgning på GE Healthcare's udsendelse af Dear Healthcare Professional Letter, uanset at det var helt usædvanligt, at virksomheden ikke udsendte brevet efter, at styrelsen havde accepteret brevets ordlyd den 1. juni 2006. Generelt er det Lægemiddelstyrelsens erfaring, at lægemiddelvirksomhederne udsender sådanne breve, når det er aftalt.

Nye procedurer og initiativer på bivirkningsområdet

Lægemiddelstyrelsen har ændret sine interne procedurer, således at der følges op på, at lægebrevne bliver sendt ud. Lægemiddelstyrelsen vil desuden fortsat benytte sin hjemmeside til at informere om eventuelle sikkerhedsproblemer og forholdsregler.

Lægemiddelstyrelsen har gennemført en større omlægning af arbejdet med bivirkninger. Denne omlægning har taget afsæt i ministerens handlingsplan på bivirkningsområdet¹¹ og styrelsens egne overvejelser. Lægemiddelstyrelsen har haft særlig fokus på at forbedre og effektivisere interne arbejdsgange samt på at styrke lægemiddelovervågningen. I den forbindelse er bl.a. ledelsesstrukturen i Bivirkningssektionen og organiseringen af bivirkningsarbejdet blevet ændret. Lægemiddelstyrelsens Bivirkningssektion har fået tilført ekstra interne lægeressourcer, og der er blevet etableret et lægenetværk bestående af eksterne lægelige eksperter til støtte for styrelsens arbejde med blandt andet vurdering af periodiske sikkerhedsopdateringer og kausalitetsvurderinger.

Lægemiddelstyrelsen er desuden ved at implementere et nyt IT-system til registrering og håndtering af bivirkningsindberetninger (Sentinel). Det er et velafprøvet bivirkningssystem, som er udviklet af den engelske lægemiddelmyndighed (MHRA). Det nye IT-system kan arbejde store mængder bivirkningsdata, og det har særlige funktioner til signalgenerering. Lægemiddelstyrelsen forventer at sætte første fase af det nye IT-system i drift i december 2010 og anden fase i foråret 2011.

Lægemiddelstyrelsen har som led i handlingsplanen på bivirkningsområdet iværksat en række konkrete initiativer med henblik på at forbedre bivirkningssystemet. For detaljeret gennemgang af disse initiativer henvises til vedlagte bilag 9.

¹¹ Handlingsplan med indsatsområder og konkrete initiativer til forbedring af systemet for bivirkningsindberetninger, december 2008.

Bemærkninger til advokatens juridiske overvejelser

Som nævnt ovenfor konkluderer advokaten, at Lægemiddelstyrelsen har handlet forsømmeligt ved ikke at have truffet effektive foranstaltninger i anledning af de modtagne indberetninger i forløbet fra marts/maj 2006 frem til udsendelsen af Dear Healthcare Professional Letter i august 2006. Endvidere burde styrelsen ifølge advokaten have truffet effektive forholdsregler over for brugen af Omniscan på trods af tvivlen om, hvorvidt der var kausalitet mellem brugen af Omniscan og NSF.

Advokaten beskriver i den forbindelse på side 174 forskellige eksempler på effektive forholdsregler, herunder en mere effektiv advarsel til lægerne eller en midlertidig genindførelse af kontraindikationen for patienter med svært nedsat nyrefunktion, indtil usikkerheden omkring lægemidlet var blevet afklaret, eller på anden effektiv måde.

Lægemiddelstyrelsen er enig i, at styrelsen skulle have fulgt bedre op på aftalen med GE Healthcare om udsendelse af et Dear Healthcare Professional Letter. Det er dog styrelsens opfattelse, at selve indholdet af det brev, der blev sendt ud til lægerne i august 2006, afspejler den viden om problemstillingen vedrørende NSF, som forelå på dette tidspunkt.

Advokaten skriver på side 174, at lægemiddelovens § 14, stk. 1, indebærer en pligt for styrelsen til at ændre, suspendere eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse, hvis det viser sig, at forholdet mellem fordele og risici ikke længere er gunstigt. Advokaten vurderer, at der i maj 2006 ikke var en klar og ubetinget pligt til at ændre, suspendere eller tilbagekalde markedsføringstilladelsen, og han henviser til, at der ikke forelå dokumentation for, at Omniscan kunne føre til NFS som bivirkning hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, men alene en mistanke herom. Lægemiddelstyrelsen er enig i dette.

Lægemiddelstyrelsen har ikke mulighed for at suspendere markedsføringstilladelsen delvist, for eksempel ved kun at suspendere brugen af Omniscan over for patienter med svært nedsat nyrefunktion, således som advokaten anfører på side 173.

En markedsføringstilladelse indebærer tilladelse til at forhandle et lægemiddel her i landet, jf. lægemiddelovens § 7. Markedsføringstilladelsen kan ikke suspenderes eller tilbagekaldes delvist. Lægemiddelstyrelsen har under særlige omstændigheder mulighed for at ændre markedsføringstilladelsen. En afgørelse om ændring af en markedsføringstilladelse (der er en begunstigende forvaltningsakt) forudsætter, at der foreligger væsentlige nye faktuelle oplysninger og tilstrækkelig dokumentation, der kan begrunde denne afgørelse.¹²

Lægemiddelstyrelsen var ikke forpligtet til at afvente en fælles beslutning i EU's Bivirkningskomité vedrørende Omniscan. Styrelsen har et selvstændigt ansvar for vurdering af sikkerheden ved et nationalt godkendt lægemiddel som Omniscan og kan træffe selvstændige beslutninger om konsekvenser for markedsføringstilladelsen, hvis der foreligger væsentlige nye faktuelle oplysninger og tilstrækkelig dokumentation.

I den konkrete sag var det imidlertid styrelsens vurdering, at der var behov for flere oplysninger og inddragelse af ekspertisen i EU's Bivirkningskomité, inden der kunne træffes beslut-

¹² Jf. EF-Domstolens dom af 26. november 2002, der er afsagt af Retten i Første Instans i de forenede sager T-74/00, T-76/00, T-83/00, T-85/00, T-132/00, T-137/00 og T-141/00. Dommen blev anket og stadfæstet af EF-Domstolen ved dom af 24. juli 2003 (C-39/03).

ning i forhold til markedsføringstilladelsen. Samme vurdering når man på EU-plan frem til i juni 2006, jf. også advokatrapportens side 122, næstsidste afsnit.

Der var i øvrigt i oktober 2006 ikke enighed i det faglige miljø om sammenhængen mellem Omniscan og NSF. Dette fremgår også af advokatrapporten side 125, 5. afsnit: *"Lægerne på Skejby var således i oktober 2006 skeptiske over for den egentlige sammenhæng mellem gadoliniumholdige kontraststoffer (Omniscan) og NSF."*

I januar 2007 konkluderede EU's Bivirkningskomité efter analyse af de samlede internationale erfaringer, at der var grundlag for at genindføre en kontraindikation for patienter med svært nedsat nyrefunktion. Den 5. februar 2007 blev det danske produktresumé for Omniscan ændret i overensstemmelse med bivirkningskomiteens beslutning.

Bivirkningsovervågningen er inden for de seneste 10-15 år blevet internationaliseret, således at stort set alle væsentlige bivirkningsspørgsmål drøftes i EU's Bivirkningskomité. Det indebærer i praksis, at myndighederne i EU ser på de samlede internationale erfaringer og oftest træffer beslutninger i fællesskab på baggrund af de samlede internationale erfaringer. Fokus er på patient-sikkerhed og samtidig implementering af ensartede anbefalinger eller beslutninger i alle medlemslande.

Dette bliver endnu mere udtalt med den kommende EU-lovgivning om lægemiddelovervågning. Med den ny lovgivning bliver der bl.a. indført regler om arbejdsdeling i forbindelse med evaluering af periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter og nye procedurer for vedtagelse af foranstaltninger i forhold til markedsføringstilladelser for lægemidler, der er godkendt i flere medlemsstater.

Advokatens sammenligning med FDA's håndtering af sagen

Advokaten sammenligner Lægemiddelstyrelsens håndtering af sagen med den amerikanske lægemiddelmyndigheds (FDA) ageren i forhold til Omniscan i samme periode. Advokaten fremhæver på side 172, at FDA for at være på den sikre side havde valgt offentligt at advare om brugen af Omniscan og andre gadoliniumholdige kontraststoffer over for nyrepatienter, blandt andet ved at offentliggøre nye anbefalinger om brugen af Omniscan.

Lægemiddelstyrelsen er enig i, at FDA's information var mere detaljeret. Den indeholdt blandt andet anbefalinger til lægerne om, at de skulle foretage en afvejning af fordele og ulemper ved anvendelse af kontraststof til patienter med svært nedsat nyrefunktion, og at den mindst mulige dosis skulle anvendes. Det fremgik imidlertid af det danske produktresumé, at der skulle udvises forsigtighed over for patienter med svært nedsat nyrefunktion, og det gælder generelt, at læger skal afveje fordele og ulemper forud for iværksættelsen af en behandling.

FDA anbefalede også dialyse af nyrepatienter straks efter undersøgelse med gadoliniumholdige kontraststoffer. FDA oplyser i mailen af 22. juni 2006, der er citeret i advokatrapporten, at de ikke er i besiddelse af videnskabelig dokumentation for at anbefale dialyse. I EU var der heller ikke kendskab til dokumentation for, at hurtig dialyse nedsætter risikoen for NSF, og blandt andet derfor blev det ikke anbefalet.

Lægemiddelstyrelsen er enig i, at tidlig og konkret kommunikation kan understøtte en relevant debat i faglige kredse og dermed fremme afklaring til gavn for patientsikkerheden. Lægemiddelstyrelsen vil overveje, hvordan dette kan realiseres i dialog med involverede parter.

Endelig kan det i den forbindelse nævnes, at FDA først i september 2010 besluttede at indføre kontraindikation for brug af Omniscan til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Hensynet til nyrepatienterne og alternative behandlingsmuligheder

Lægemiddelstyrelsen har under hele forløbet haft fokus på hensynet til nyrepatienternes sikkerhed. Det skal dog understreges, at der i begyndelsen var tvivl om kausaliteten mellem Omniscan og NSF, og at der efter Lægemiddelstyrelsens og EU's Bivirkningskomité's vurdering ikke var grundlag for at ændre anbefalingerne i forhold til brugen af Omniscan.

Som det fremgår på side 173 i rapporten, lægger advokaten i sin kritik af Lægemiddelstyrelsens håndtering af sagen vægt på, at der forelå alternative behandlingsmuligheder.

En vurdering af alternativer er kompliceret. Der skal tages højde for en lang række forhold, herunder: Hvilke indikationer er de forskellige gadoliniumholdige MR-kontrastmidler godkendt til? Hvilken dokumentation foreligger der for disse indikationer? Er der forskelle i risikoprofil mellem de forskellige gadoliniumholdige MR-kontrastmidler med hensyn til risiko for udvikling af NSF? På hvilke områder er MR-scanning andre undersøgelsesmetoder overlegen? Hvilke konsekvenser kan det have for en nyrepatient at blive undersøgt med en anden metode end MR-scanning, hvis den anden metode resulterer i billeder af ringere kvalitet? Hvilke bivirkninger er der risiko for ved anvendelse af alternativer til MR-kontrastmidler?

I december 2007 offentliggjorde Det Europæiske Lægemiddelagentur på baggrund af en vurdering af en særlig ekspertgruppe under Lægemiddelagenturet, Diagnostic Scientific Advice Group, en beslutning om at inddele gadoliniumholdige kontrastmidler i 3 risikogrupper – høj, mellem og lav – hvor Omniscan som bekendt blev placeret i højrisikogruppen. Denne risikoinddeling gælder stadig i EU.

I september 2009 offentliggjorde Sundhedsstyrelsen nationale retningslinier for undersøgelse af nyresyge patienter med kontraststoffer. Retningslinierne blev udarbejdet af specialister inden for 5 forskellige specialer (radiologi, magnetisk resonans, nefrologi, urologi, karkirurgi). Retningslinierne blev udformet på baggrund af de samlede internationale erfaringer og efter en grundig gennemgang af de mange sundhedsfaglige problemstillinger og undersøgelsesmetoder.

Ad 4) Lægemiddelstyrelsen ville ved en optimal sagsbehandling have foretaget en detaljeret gennemgang af sagsakterne for så vidt angår fjernelsen af kontraindikationen i 1998 allerede ved modtagelsen af bivirkningsindberetningerne i marts/maj 2006

Advokaten baserer sin kritik på en undersøgelsesforpligtigelse, der igen er baseret på officialprincippet. Officialprincippet indebærer, at en myndighed har pligt til at sikre en forsvarlig oplysning af sagen, inden der træffes afgørelse. Hvornår denne undersøgelsesforpligtigelse indtræder, og hvorledes den skal opfyldes, beror i høj grad på et skøn i den konkrete sag. Ved

udøvelsen af dette skøn må myndigheden nødvendigvis tage udgangspunkt i sit vidensniveau på det givne tidspunkt sammenholdt med sagens konkrete omstændigheder.

Lægemiddelstyrelsen mener, at det ved en konkret bivirkningssag skal sikres gennem interne faste procedurer, at al den relevante viden, Lægemiddelstyrelsen har om lægemidlet, bliver inddraget. Afhængigt af den konkrete sag kan det være en gennemgang af registreringsmateriale, PSUR, kontrolmateriale, forbrugsdata eller andet.

Ad 5) Lægemiddelstyrelsen vejede ikke hensynet til nyrepatienterne tungere end tilfældet var i hele perioden marts 2006 til februar 2007

Der henvises til gennemgangen ovenfor under ad 3).

Ad 6) Undren over, at Lægemiddelstyrelsen ikke allerede i forbindelse med udarbejdelsen af redegørelsen i februar/marts 2008 opdagede, at der var begået fejl i forbindelse med fjernelsen af kontraindikationen

Advokaten skriver på side 176 i rapporten, at han finder grundlag for at udtale undren over, at Lægemiddelstyrelsen ikke allerede i 2008 opdagede, at der var begået fejl i forbindelse med fjernelse af kontraindikationen.

Lægemiddelstyrelsen skal hertil bemærke, at det fremgår af Omniscanredegørelsen, afsnit 4.2.4, at sagsbehandlingen i forbindelse med fjernelsen af kontraindikationen for personer med svært nedsat nyrefunktion var mangelfuld. Lægemiddelstyrelsen skriver følgende:

"Lægemiddelstyrelsen accepterede alle de ændringer, der var blevet ansøgt om. Det fremgår ikke af sagen, at der blev foretaget en specifik vurdering af ønsket om at få kontraindikationen slettet.

...

Der synes ikke i forbindelse med disse ændringer af produktresumeeet at have været overvejelser om eventuelt at indsnævre doseringsintervallet for patienter med nedsat nyrefunktion".

Lægemiddelstyrelsen var således klar over og gav udtryk for, at sagsbehandlingen var mangelfuld, og at der var begået sagsbehandlingsfejl i forbindelse med fjernelse af kontraindikationen.

Det er i øvrigt styrelsens forståelse, at folketingsspørgsmål nr. 316 er udtryk for, at udvalget udmærket var klar over, at der var begået sagsbehandlingsfejl i forbindelse med fjernelsen af kontraindikationen. Folketingsspørgsmål nr. 316 havde følgende ordlyd: *"Ministeren bedes oplyse, om han finder det tilfredsstillende, at Lægemiddelstyrelsen i 1997 og 1998 ikke foretog en specifik vurdering af producentens ønske om at få kontraindikationen vedrørende nyrepatienter slettet, på trods af, at tidligere undersøgelser fra 1992 klart havde vist, at nyrepatienter var langt mere udsatte end raske."*

Advokaten anfører videre i afsnit 2.4, at *"Lægemiddelstyrelsen synes – uden specifikt at konkludere herpå – at nå frem til, at der ikke var belæg for, at Lægemiddelstyrelsen skulle eller burde have reageret anderledes end det skete i forbindelse med håndteringen af Omniscan"*.

Advokaten henviser til "*vurderingerne foretaget af Lægemiddelstyrelsen*" på nærmere angivne sidetal.¹³

Formålet med Omniscanredegørelsen var ifølge bestillingen fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse alene at beskrive det faktuelle sagsforløb. Lægemiddelstyrelsen er ikke enig i, at der på de anførte sider i Omniscanredegørelsen foretages en vurdering af, om styrelsen skulle eller burde have handlet anderledes, end det skete.

II. Gennemførte, besluttede og fremadrettede initiativer i Lægemiddelstyrelsen

Lægemiddelstyrelsen vil naturligvis på alle områder arbejde for, at patienter ikke udsættes for unødige risici ved brug af lægemidler.

Lægemiddelstyrelsen har gennemført en række initiativer med dette mål for øje både for variationsansøgninger og på bivirkningsområdet.

Hvad angår håndteringen af variationsansøgninger, læses alle medicinske voteringer igennem og kvalitetssikres af en af styrelsens overlæger. Alle uoverensstemmende synspunkter mellem koordinatorene, eksterne assessorer, Registreringsnævnet og godkendelsesafdelingens interne læger afklares, og det er blevet præciseret i styrelsens interne instrukser, at fjernelse af kontra-indikationer som udgangspunkt skal anses som en indikationsudvidelse og derfor forelægges Registreringsnævnet.

Det generelle skift i godkendelsesprocedurer, der er sket siden 1998 som følge af ny EU-lovgivning, gør, at stort set alle godkendelser og variationsansøgninger i dag behandles på europæisk niveau, og væsentlige forskelle i de europæiske landes anbefalinger vil normalt ikke kunne forekomme. Lægemiddelstyrelsen deltager aktivt i disse procedurer og udfører mange vurderinger som det initiale land (referenceland).

Tilsvarende er de faglige arbejdsprocesser på bivirkningsområdet i perioden ændret fra at være udelukkende nationalt fokuseret til også at inkludere faglige vurderinger i EU's Bivirkningskomité. Det gælder også for lægemidler med national godkendelse. Dette giver adgang til en betydeligt større og bredere ekspertviden til gavn for patientsikkerheden.

Lægemiddelstyrelsens bivirkningshåndtering er i samråd med Bivirkningsrådet blevet forbedret blandt andet på grundlag af ministerens handlingsplan. Bivirkningsarbejdet er blevet organiseret på en ny måde, og der er indført nye regler, som effektiviserer indberetning og opfølgning. Indberetningssystemet er blevet forenklet gennem bedre blanketter og en forbedret web-service.

Vurderingen af indberettede bivirkninger er blevet styrket med tilførsel af yderligere medicinsk ekspertise til bivirkningsområdet.

Lægemiddelstyrelsen er ved at idriftsætte en nyt og bedre IT-system, Sentinel, til teknisk at støtte bivirkningsarbejdet. IT-systemet er karakteriseret ved, at det kan behandle store mængder bivirkningsdata, og at det har særlige funktioner til signalgenerering.

¹³ Side 11-12, 30, 33, 34-35, 44-45

Kommunikationen vedrørende bivirkninger er blevet styrket, bl.a. gennem udgivelse af e-nyhedsbrevet ”Nyt om Bivirkninger”, der har omkring 1500 abonnenter.

Antallet af bivirkningsindberetninger søges øget gennem kampagner overfor hospitalslæger, apotekspersonale og patienter.

Det internationale engagement i EU’s Bivirkningskomité er styrket, idet Lægemedelstyrelsen har fået et yderligere ekspertmedlem udover den nationale repræsentant.

Praksis omkring udsendelse af Dear Healthcare Professional Letter er strammet op, således at Lægemedelstyrelsen altid kontrollerer, at lægebrevne bliver udsendt som aftalt med virksomhederne.

Lægemedelstyrelsen er – gældende for hele styrelsen – netop i gang med at idriftsætte et helt nyt IT-system, DAHLIA (Digitalisering af hele Lægemedelstyrelsens interne arbejdsgange), der digitalt understøtter Lægemedelstyrelsens arbejdsgange, mindsker risikoen for redundans i data samt indeholder et elektronisk dokumenthåndteringssystem (ESDH), så det bliver langt lettere for den enkelte medarbejder at journalisere og genfinde sager, ligesom IT-systemet teknisk understøtter videndeling på tværs i Lægemedelstyrelsen. IT-systemet giver også grundlag for at Lægemedelstyrelsen kan publicere data, herunder om bivirkninger, således at offentligheden og de faglige miljøer får bedre muligheder for at anvende disse.

Lægemedelstyrelsen har besluttet:

- At gennemføre yderligere opfølgning og kontrol af, at alle Dear Healthcare Professional Letters bliver udsendt inden for en nærmere aftalt tidsfrist. I den forbindelse vil det kunne styrke arbejdet, hvis der bliver etableret lovhjemmel til at påbyde virksomheder at udsende information til læger inden for en af Lægemedelstyrelsen fastsat tidsfrist.
- At udarbejde en beredskabsplan for kommunikation på bivirkningsområdet, herunder etablering af velafprøvede kommunikationsveje til relevante aktører. Denne vil ske i samarbejde med andre relevante myndigheder og andre interessenter.
- At udarbejde en plan for og gennemføre en gennemgang af tidligere nationale godkendelser på grundlag af en risikobaseret tilgang. Her vil også blive tale variationsansøgninger om indikationsudvidelser og ophævelser af kontraindikationer i tidsperioder, der nærmere skal afklares.

Lægemedelstyrelsen vil også undersøge, hvordan forbedringer i sagsbehandlingen kan gennemføres på yderligere områder:

- En fornyet systematisk gennemgang af de forskellige led i kvalitetssikringen af vores afgørelser i sager om nye godkendelser og variationer, herunder sikring af at Registreringsnævnet inddrages optimalt.
- Videreudvikling af det tværorganisatoriske samarbejde, hvor alle større sager om bivirkninger systematisk håndteres med inddragelse af relevant faglig viden lige fra produktets

godkendelse over de nyeste erfaringer om sikkerhedsmæssige aspekter efter markedsføring til forbrugsdata o.l.

- En årligt tilbagevendende proces, hvor Lægemiddelstyrelsen og regionerne drøfter en handlingsplan for indberetning af bivirkninger, der fx kan indeholde konkrete og detaljerede mål for regionernes arbejde med bivirkninger, herunder antallet af indberetninger. Bivirkningsrådet vil blive inddraget i dette arbejde.
- Afdækning af mulighederne for tilførsel af uafhængige forskningsmidler, som Lægemiddelstyrelsen kan få indflydelse på anvendelsen af, fx til registerstudier eller andre undersøgelser og analyser, der kan understøtte en proaktiv tilgang til mulige lægemiddelproblemer.

Bilagsfortegnelse:

- Bilag 1 Følgeskrivelse til virksomhedens ansøgning 22. juli 1997
- Bilag 2 Udkast til ændret produktresumé fremsendt sammen med ansøgning
- Bilag 3 Medicinsk votering af 14. oktober 1997
- Bilag 4 Lægemiddelstyrelsens notat af 30. november 2010 om vurdering af det materiale, som førte til fjernelse af kontraindikationen
- Bilag 5 Uddrag af referat af møde i EU's Bivirkningskomité den 26.-28. juni 2006
- Bilag 6 Mail af 6. juli 2006 fra Lægemiddelstyrelsen til PHVWP - Information in relation to the Gadolinium class review
- Bilag 7 Bilag 6 – Brev 29. november 2010 fra Dr J. M. Raine
- Bilag 8 Referat af møde mellem GE Healthcare og Lægemiddelstyrelsen den 11. maj 2006
- Bilag 9 Statusnotat om bivirkningsarbejdet 2010



24 JULI 1997

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
2700 Brønshøj

LMS j.nr.

22. juli 1997
MET

**Ang.: D.sp.nr. 8956, OMNISCAN injektionsvæske 0,5 mmol/ml
Variationsansøgning type II: Opdatering af produktresumé**

Nycomed Imaging anmoder hermed Lægemiddelstyrelsens godkendelse af vedlagte opdaterede produktresumé dateret 22. juli 1997.

Opdateringen tager blandt andet udgangspunkt i the Periodic Safety Update Report for OMNISCAN dækkende perioden 2. februar 1996 - 1. februar 1997 indsendt til Lægemiddelstyrelsen den 25. marts 1997.

I rapporten fremgår det, at der i perioden er set en signifikant ny bivirkning - anafylaktisk chok. Som konsekvens heraf er afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" samt afsnit 4.8 "Bivirkninger" i produktresuméet for OMNISCAN blevet opdateret.

Derudover har Nycomed Imaging i kliniske undersøgelser vist, at OMNISCAN injektionsvæske kan benyttes til patienter med nedsat nyrefunktion. Vedlagte dokumentation viser, at OMNISCAN i doser på 0.1 mmol/kg legemsvægt er sikker og veltolereret ved brug hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min) eller hos patienter med terminal nyresvigt i dialysebehandling. På baggrund af disse nye informationer er kontraindikationen "Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)" slettet fra afsnit 4.3 "Kontraindikationer", og tilføjelser til afsnit 4.9 "Overdosering" samt afsnit 5.2 "Farmakokinetiske egenskaber" er indført i produktresuméet for OMNISCAN.

Ændringerne i produktresuméet er markeret som følger:

- Tekst og ord, der ønskes fjernet, er streget over.
- Tilføjelser til teksten er skrevet i kursiv.

Foruden et variationsansøgningskema og det opdaterede produktresumé er følgende vedlagt:

- **Expert statement af Ane-Lene Reiss, MD, Director medical department, om ændringerne til afsnit 4.4 og afsnit 4.8 i produktresuméet inkl. reference 1-2.**
- **OMNISCAN injektion. Patients with impaired renal function:**
Vol 1F: Part IC- **Expert report on clinical documentation, dated April 1997.**
 Factual summary of clinical documentation, dated March 1997.
- Vol 24: Part IV- **Reference 1-5, dated March 1997.**

Betaling for variationen 1200 kr sker ved overførsel til BG-bank kontonr. 9184295 mandag den 28.7.1997

**Med venlig hilsen
NYCOMED
Medicinsk Service & Registrering**


Mette Sørensen

PRODUKTRESUMÉ

for

Omniscan, injektionsvæske

0.0 D.sp.nr.
8956

1.0 Specialitetens navn
Omniscan

2.0 Deklaration
Gadolinium 0,5 mmol/ml som gadodiamid. MRI kontrastmiddel.

Omniscan er et non-ionisk paramagnetisk kontrastmiddel med følgende fysisk-kemiske egenskaber:

Osmolalitet (mOsm/kg H ₂ O) ved 37°C	780
Viskositet (mPa.s) ved 20°C	2,8
Viskositet (mPa.s) ved 37°C	1,9
Densitet ved 20°C (kg/l)	1,15
Molar relaxivitet	
r_1 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C	4,6
r_2 (mM ⁻¹ · s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C	5,1

pH 6,0-7,0

Gadodiamid er letopløseligt i vand

3.0 Lægemiddelform
Injektionsvæske, til intravenøs brug.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Indikationer
Kontrastmiddel til magnetisk resonans imaging (MRI) ved kranial og spinal tomografi samt til generel MRI af hele kroppen efter intravenøs administration.

4.2 Dosering
Ingen speciel forbehandling af patienten er nødvendig inden administration af Omniscan. Omniscan bør trækkes op i sprøjten umiddelbart før brug.

Dosis bør administreres som én enkelt intravenøs injektion. For at sikre komplet injektion af kontrastmidlet kan injektionssystemet gennemskylles med NaCl 0,9%.

Produktresumé for

MR scanning bør påbegyndes kort efter indgift af kontrastmidlet, afhængig af anvendte puls sekvenser og protokollen for undersøgelsen.

Optimal ladning ses inden for de første minutter efter injektionen (tidspunkt af patologi/væv). Kontrastopladning varer normalt op til 45 minutter efter injektion af kontrastmidlet.

CNS

Dosering for voksne og børn over 6 måneder:

0,1 mmol pr. kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml pr. kg legemsvægt) op til 100 kg. Ved legemsvægt over 100 kg er 20 ml som regel tilstrækkelig.

Voksne:

Når der er mistanke om hjernemetastaser kan der gives en dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 60 ml normalt være tilstrækkeligt. En dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt kan gives som en bolus intravenøs injektion. til patienter med dobbeltdig scanning efter indgivelse af 0,1 mmol/kg legemsvægt, kan endnu en bolus injektion på 0,2 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,4 ml/kg legemsvægt) være af yderligere diagnostisk værdi, hvis injektionen gives inden for 20 minutter efter den første injektion.

Generel MRI:

Voksne:

0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt) evt. 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 20 ml hhv. 60 ml sædvanligvis være tilstrækkelig for at opnå diagnostisk kontrast.

Dosering til børn over 6 måneder:

0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor Omniscan. Svær nyreinsufficiens (GFR \leq 30 ml/min.).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forbigående ændringer i serumjern (inden for normalområdet i flertallet af tilfælde) er set hos nogle patienter efter indgift med Omniscan.

Omniscan kan interferere med målinger af f.eks. serumcalcium og serumjern ved visse kolorimetriske metoder.

~~Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme i sjældne tilfælde. Anafylaktisk shock er set i forbindelse med beslagtede produkter.~~

Muligheden for alvorlig, livstruende, fatal, anafylaktoid eller kardiovaskulær reaktion eller anden idiosynkratisk reaktion, skal altid overvejes, specielt hos patienter med tidligere kendte kliniske hypersensitivitetsreaktioner, astmatisk eller anden allergisk respiratorisk sygehistorie.

Produktresumé for

Hos enkelte patienter med svær nyreinsufficiens (GFR < 10 ml/min) er der set yderligere minimal reduktion af GFR uden tegn på nefrotoksicitet ved administration af Omniscan. Den kliniske betydning for disse observationer er endnu ikke kendt, derfor bør Omniscan benyttes med forsigtighed hos disse patienter.

4.5 Interaktioner

Ingen kendte.

4.6 Graviditet og amning

Erfaring savnes.

4.7 Trafikfarlighed

Ingen mærkning.

4.8 Bivirkninger

Kvalme, opkastning, svimmelhed, utilpashed, overfølsomhedsreaktioner, ændret smagssans kortvarigt. *Anafylaktoide reaktioner er forekommet. I yderst sjældne tilfælde er kramper observeret.*

4.9 Overdosering

Ingen.

Kontrastmidlet kan elimineres ved haemodialyse.

4.10 Udlevering

B.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 Terapeutisk klassifikation

V 08 CA 03

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Omniscans paramagnetiske egenskaber giver kontrast opladning under MR undersøgelser.

Ingen klinisk betydende afvigelser i hæmodynamiske, blod- og urinlaboratorieparametre efter intravenøs indgift af gadodiamid hos raske forsøgspersoner. Der fandtes en mindre, forbigående ændring i serumjernniveauer 8-48 timer efter injektion af gadodiamid.

Omniscan passerer ikke den intakte blod-hjernebarriere. Indgift af Omniscan giver signalforstærkning i områder, hvor blod-hjernebarrieren er nedbrudt p.g.a. patologiske processer og kan i visse tilfælde give sikrere diagnose end MR uden kontrastmiddel.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Gadodiamid fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken. Fordelingsvolumen svarer til mængden af ekstracellulærvæsken. Halveringstiden i distributionsfasen er ca. 4 minutter og halveringstiden i eliminationsfasen er ca. 70 minutter. *Hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) vil halveringstiden i eliminationsfasen forlænges i en grad, der er omvendt proportionalt til GFR.*

Gadodiamid udskilles gennem nyrene ved glomerulær filtration. *Hos patienter med normal nyrefunktion vil ca. 85% af den indgivne dosis genfindes i urinen 4 timer efter intravenøs injektion og 95-98% efter 24 timer.*

Der er ikke observeret nogen dosisafhængig eliminationskinetik efter injektion af 0,1 og 0,3 mmol/kg. Der er ikke fundet nogen metabolitter i serum. Proteinbinding er ikke observeret.

5.3 Prækliniske oplysninger

Effekten af Omniscan som kontrastmiddel ved MR undersøgelser er vist ved en række dyreforsøg.

Farmakologiske undersøgelser hos hunde og rotter har vist, at Omniscan ikke har betydende virkninger på det kariovaskulære system. In vitro undersøgelser har ikke vist nogen eller kun ubetydelig virkning på mastcelle histaminfrigivelse, human serumkomplement aktiveringsfaktorer, lysozymaktivitet, human erythrocyt cholinesteraseaktivitet, human erythrocytolyse og morfologi, og på tryk i isolerede bovine blodkar. Der fandtes ikke tegn på antigenicitet ved dermal forsøg på marsvin.

Farmakokinetiske undersøgelser hos flere dyrearter har vist, at Omniscan fordeles hurtigt i ekstracellulærvæsken og kvantitativt udskilles via nyrene ved glomerulær filtration. Eliminationshalveringstiderne hos mennesker og aber er ens. Det beregnede fordelingsvolumen udgør ca. 25% af kropsstørrelsen.

Toksikologiske undersøgelser har vist høj akut tolerans af Omniscan, den omtrentlige LD₅₀ hos mus var >30 mmol/kg. Det almindelige resultat efter høje enkeltdoser eller gentagen dosering var proksimal tubulær vakuolation, som var reversibel og formentlig ikke knyttet til ændret nyrefunktion. Omniscan forårsagede ikke irritation efter intravenøs, intraarteriel, paravenøs, intramuskulær og subkutan indgift eller når det anvendtes på huden eller i øjet.

Omniscan havde ingen virkning på fertilitet eller forplantningsevne hos rotter eller ved teratologiundersøgelser hos rotter og kaniner ved doser, der var non-toksiske for moderen.

Produktresumé for

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Indholdsstoffer

Gadodiamid (GdDTPA-BMA), kaldiamidnatrium, natriumhydroxid 1 M eller saltsyre 1 M, vand til injektion

6.2 Uforligeligheder

Omniscan må ikke blandes direkte med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år: Hætteglas.
2 år: Polypropylenbeholder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Almindelig temperatur. Beskyttet mod lys.

6.5 Emballage

Hætteglas og polypropylenbeholder.

6.6 Instruktioner vedr. håndtering

Hætteglasset er kun til anvendelse hos en patient. Kontrastmiddel, der ikke bruges under én undersøgelse, skal kasseres.

6.7 Registreringsindehaver

NYCOMED Imaging AS
Nycoveien 1-2
P.O. Box 4220 Torshov
Norge

Ansvarlig for markedsføring

Nycomed Danmark A/S
Langebjerg 1
4000 Roskilde

Mette Sørensen

Kristin Bjartveit

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSE NR.

15406

8. DATO FOR GODKENDELSE / REVISION AF PRODUKTRESUME

**LÆGEMIDDELSTYRELSEN
MEDICINSK AFDELING****MEDICINSK VOTERING:**

LMS j.nr.	2810-15604-1993	Ændring af produktresuméet
Spn.nr.	8956	
Præparat:	OMNISCAN	injektionsvæske 0,5 mmol/ml
Lægemiddelstof:	gadodiamid	
Firma:	Nycomed DAK A/S	
Votør:	Overlæge Carsten Sand Petersen	
Dato:	14. oktober 1997	

Der ansøges om ændringer af produktresuméet.

4.3

"Overfølsomhed for Omniscan" er anført. Er acceptabelt. Specielt betræffende for anafylaktiske reaktioner (se nedenfor).

Tilføjjelsen kan godkendes.

4.4

Der ansøges om 2 tilføjelser, begge substantieret i "Periodic Safety Update" på produktet (indsendt). Der er en kvinde, der fik anafylaktisk (non-fatal) shock. Dette er det første tilfælde efter brug på ca. 2 mill. mennesker. Endelig kan der indtræde et mindre fald i GFR, af usikker klinisk betydning hos enkelte patienter med svær nyreinsufficiens (se rapporten "Patients with impair renal function"). Der tilrådes forsigtighed hos denne patientgruppe.

Tilføjelserne kan godkendes.

4.8

Anafylaktoide reaktioner kan fremkomme. Hvilket er tilføjjet.

Kan godtages.

4.9

Omniscan er dialysabel, hvilket er en relevant oplysning ved overdosering.

5.2

Tilføjelserne vedrørende kinetik hos nyresyge og raske kan accepteres.

Samlet konklusion:

Vil anbefale, at ændringerne accepteres som anført.

Carsten Sand Petersen/hd



Til: Mette Aaboe Hansen og Per Helboe

Fra Jens Ersbøll

Kopi til:

NOTAT

En vurdering af det materiale fra april 1997, som førte til fjernelsen af kontraindikationen mod anvendelse af Omnican til patienter med nedsat nyrefunktion.

30. november 2010

Som tidligere anført var den oprindelige medicinske sagsbehandling mangelfuld, fordi helt elementære regler, som var gældende dengang, og som fortsat gælder, ikke er efterlevet:

Sagsfremstillingen skal indeholde præmisserne for den ønskede ændring i markedsføringstilladelsen, som de er fremlagt af firmaet samt en selvstændigt argumenteret medicinsk votering, og som tillader andre lægelige medarbejdere og Registreringsnævnet at vurdere de fremlagte data på en tilstrækkeligt informeret måde.

I 1980'erne og 1990'erne anvendte medicinalfirmaerne ofte uafhængige eksperter, som mod honorar gennemgik de kliniske undersøgelser og andre data, som blev forelagt lægemiddelmyndighederne i forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse og ændringer i eksisterende markedsføringstilladelser. Dette samfund blev kaldt ekspertrapport, og var ledsaget af ekspertens curriculum vitae. I de fleste tilfælde var eksperter en international *key opinion leader* på sit faglige område. Ekspertrapporten var oprindeligt opstået efter ønske fra myndighederne, men er nu forladt og erstattet af et mere omfattende Clinical Overview, som udelukkende er firmaets sammenfattende opfattelse af de videnskabelige resultater.

I den konkrete sag foreligger en ekspertrapport udarbejdet af professor i radiologi (billeddiagnostik), dr.med. Henrik Thomsen, en international ekspert i kontrastmidler til radiologisk anvendelse. Ekspertrapporten er relativt kortfattet (14 sider + referencer + for datiden typiske tabellerede resuméer af de vedlagte undersøgelser), men vurderes af undertegnede at indeholde de vigtigste oplysninger til bedømmelse af et lægemiddel, der udelukkende udskilles gennem nyrerne og den deraf følgende risiko for patienter med nedsat nyrefunktion.

Ekspert rapportens præmisser og myndighedernes krav

Baggrundsinformation

Omniscan (gadodiamid) udskilles uomdannet gennem nyrerne ved glomerulær filtration. Hos patienter med normal nyrefunktion er udskillelsen næsten fuldstændig 24 timer efter injektion af kontrastmidlet. I den forstand adskiller stoffet sig ikke fra non-ioniske lav-osmolære iodholdige kontrastmidler (konventionelle kontrastmidler til røntgenundersøgelser).

Baggrunden for at indføre en kontraindikation sammen med den oprindelige godkendelse var naturligvis, at der for et lægemiddel, som udelukkende udskilles gennem nyrerne, vil være en risiko for akkumulation af lægemidlet og dermed en risiko for toksiske virkninger. For kontrastmidler behøver en langsom renal udskillelse ikke nødvendigvis at udgøre et problem, eftersom lægemidlet kun bruges i forbindelse med en enkeltstående røntgenundersøgelse eller MR-scanning. En ophævelse/lempelse af kontraindikationen vil derfor kunne komme i betragtning, hvis firmaet dels kan godtgøre *at lægemidlet ikke er toksisk i de koncentrationer, der opnås i blod og væv*, dels kan dokumentere *den ændrede udskillelsesprofil i individer med nedsat nyrefunktion og betydningen for en anbefalet dosis, herunder et sikkert doseringsinterval, hvis fornyet billeddiagnostik med kontrastmidlet overvejes*.

Kliniske data

Patienter med svært nedsat nyrefunktion er defineret ved en GFR < 30 ml/min. Firmaet har fremlagt i alt 5 undersøgelser med gadodiamid til patienter med svært nedsat nyrefunktion (ISOV 019, SOV 034, SOV 036, SOV 046A og SOV 046B). SOV 046A inkluderer patienter i hæmodialyse og SOV046B inkluderer patienter i peritonealdialyse. Anvendt dosis *0,1 mmol/kg legemsvægt*. I alt indgik 49 patienter, hvilket også med dagens standard må anses for at være tilstrækkeligt, når man skal vurdere farmakologiske parametre i særlige populationer (patienter med nedsat lever- og nyrefunktion, børn og gamle).

Nyrefunktion

Nyrefunktionen blev i de fleste studier vurderet med konventionel endogen kreatininclearance, en metode som kan kritiseres, ikke mindst hos patienter med GFR < 30 ml/min, fordi den overestimerer GFR hos de mest nyresyge patienter. Serumkreatinin er den konventionelle daglige klinisk-kemiske parameter til vurdering af nyrefunktionen, og bruges som et indirekte mål for GFR, men er påvirket af patientens muskelmasse og diæt. Gold standard i nyrefysiologien har traditionelt været inulin-clearance, og i dansk klinisk forskning har man især brugt ⁵¹Cr-EDTA-clearance som reference. To undersøgelser inkluderer ⁵¹Cr-EDTA-clearance før og efter kontrastmiddel (SOV 034 og SOV 036)

Forskellige forbedringer mht. korrektion for fejlkilder og anvendelse af serumkreatinin er angivet i formler af Cockcroft-Gault (1976) og Modification of Diet in

Renal Disease (MDRD) study equation (1999). Førstnævnte formel er den mest almindeligt anvendte.

Nyrefunktionen er også vurderet ved gennemsnitsværdierne af s-kreatinin og s-carbamid versus tid versus klinisk forsøg er vist i fig. 1 og 2. Man kan acceptere ekspertens bedømmelse, at der ikke sker væsentlige ændringer i nyrefunktionen efter injektion af gadodiamid. Det fremgår af materialet, at GFR falder hos nogle patienter. Faldet er lille og transient og tyder ikke på at gadodiamid er nefrotoksisk. Ingen patient udviklede akut nyresvigt i forbindelse med undersøgelsen.

Medicinsk votering

Selv om det i daglig klinisk rutine er rimeligt at bruge kreatininclearance (og Cockcroft-Gaults formel) som mål for GFR og klassifikation af patienter med forskellige grader af nyrefunktionsnedsættelse, er det ikke en optimal metode til mere videnskabelige undersøgelser. Eksperten berører problemstillingen på siderne 5-6, hvor han skal forklare uventede ændringer (fald) i GFR efter indgift af gadodiamid.

De kliniske undersøgelser ville have vundet ved, at man i alle tilfælde havde anvendt en isotopmetode (i Danmark oftest ⁵¹Cr-EDTA) både til at definere populationen mht. GFR og til at vurdere ændringer i GFR efter indgift af gadodiamid. I de 2 undersøgelser hvor isotopmetode er anvendt er der ikke tegn til forringelse af nyrefunktionen.

⁵¹Cr-EDTA var en tilgængelig metode i det tidsrum, hvor de kliniske undersøgelser fandt sted, efter som undersøgelsen bl.a. blev anvendt til at vurdere cisplatin og carboplatins nefrotoksicitet. Alligevel er der ikke tvivl om at talrige lægemidler er undersøgt i nyresyge, hvor Cockcroft-Gaults formel har været anvendt til at klassificere graden af nyrefunktionsnedsættelse.

Sammenfattende er der ikke tegn til at gadodiamid i den anvendte dosis er nyretoksisk i den pågældende population af patienter med GFR < 30 ml/min.

Farmakokinetik

44 af 49 patienter fik foretaget samtlige planlagte prøver til den farmakokinetiske vurdering. Fordelingsvolumen synes ikke at afvige fra raske forsøgspersoners (fig. 4), men eliminationen er betydeligt langsommere og langsomst hos de mest nyresyge patienter (fig.5). Desværre er det ikke lykkedes at gøre rede for hele mængden af udskilt gadolinium-kompleks (ekspert rapport side 9), en række mulige forklaringer er angivet. Det er sikkert korrekt, at opsamling af urin hos ambulante patienter er vanskelig. Se dog fig. 6, som viser en rimelig høj *recovery rate*.

I SOV46B (patienter i peritonealdialyse) var eliminations $T_{1/2}$ 53 timer og på basis af *recovery* værdier beregnes det at 95% af den administrerede mængde kontrastmiddel vil være elimineret efter 10-12 dage.

I de øvrige studier var $T_{1/2}$ kortere men dog markant forlænget i forhold til $T_{1/2}$ i raske personer.

Medicinsk vovering

*De kinetiske parametre er som forventet for et stof med eksklusiv renal eliminati-
on, dvs. en markant langsommere udskillelse og hos de mest nyresyge patienter
bør det medføre, at der skal være mindst 14 dages interval mellem indgift af kon-
trastmiddel, hvis scanning skal gentages.*

*Der er ikke umiddelbart mistanke om akkumulering af gadodiamid selv om reco-
very langt fra er fuldstændig.*

Sikkerhed

Hvor 49 patienter er fuldt tilstrækkeligt til at vurdere gadodiamids farmakologi i nyresyge patienter, er det klart, at det er et relativt lille materiale til at vurdere klinisk sikkerhed på. En mere præcis vurdering af sikkerheden vil kun kunne ske under post-marketing omstændigheder. I 1997-98 ville man ikke have forlangt en systematisk opfølgning i et register, men ville have støttet sig til spontane indberetninger af bivirkninger.

Biokemisk er der tegn på forværring af nyrefunktionen, men ændringerne er små og forbigående, og akut nyresvigt er ikke set. En stigning i serum beta-2-microglobulin fra et i forvejen forhøjet niveau er svært at fortolke, men udskillelse af beta-2-globulin i urin har været anvendt som et mål for tungmetalforgiftning. Jeg vil dog mene, at man næsten skal kende hele forløbet i Omniscansagen for at falde over dette fund. Fraset disse fund er der kun set lette og forbigående bivirkninger i forbindelse med indgift af kontrastmiddel.

Sammenfattende konklusion

Kontraindikationen "Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)" kan fjernes, idet der ikke er fundet tegn til at gadodiamid i en dosis på 0,1 mmol/kg bevirker yderligere forværring af nyrefunktionen eller bevirker akut nyresvigt. Ligeledes er der ikke tegn på andre akutte alvorlige bivirkninger. De farmakokinetiske undersøgelser viser som ventet, at kontrastmidlet elimineres betydeligt langsommere end hos nyreraske. Den forlængede elimination bør medføre, at der indføres en restriktion mht. fornyet indgift af kontrastmiddel for at sikre sig mod akkumulering. Firmaet bør komme med et forslag.

Produktresumé

4.2. Det bør præciseres at den eneste dosis, der er undersøgt i patienter med svær nyreinsufficiens er 0,1 mmol/l. MFT bør angive et tidsinterval, der sikrer at der ikke sker akkumulering af gadodiamid hvis MR-scanning med kontraststof skal gentages.

5.2. Umiddelbart er teksten acceptabel mht. forhold mellem GFR og $T_{1/2}$ (elimination) hos patienter med svær nyrefunktionsnedsættelse.

C.5 Gadodiamide \square (OMNISCAN $\text{\textcircled{R}}$) and other gadolinium (Gd)-containing contrast agent for magnetic resonance (MR) \square + \square (gadobenic acid (MULTIHANCE $\text{\textcircled{R}}$ (UK) +), gadobutrol (GADOVIST $\text{\textcircled{R}}$ (DE) +), gadofosveset - VASOVIST $\text{\textcircled{R}}$ (NL) +, gadopentetic acid \square (MAGNEVIST $\text{\textcircled{R}}$), gadoteric acid \square + (ARTIREM $\text{\textcircled{R}}$ (NL) +, DOTIREM $\text{\textcircled{R}}$), gadoteridol \square (PROHANCE $\text{\textcircled{R}}$), gadoxetic acid (PRIMOVI $\text{\textcircled{R}}$ (SE) +):

- Nephrogenic systemic fibrosis and nephrogenic fibrosing dermatopathy (DK)
- *Presentation Slides "Introduction to Gadolinium MR Contrast Agents & Nephrogenic Systemic Fibrosis/Nephrogenic Fibrosing Dermatopathy" (DK) dated and tabled 27 June 2006*
- *Proposed DHPC (DK) dated 31 May 2006 (tabled 27 June 2006)*
- *NUI (DK) dated 11 May 2006 (circulated 11 May 2006)*
- *FDA Public Health Advisory on Gadolinium dated 8 June 2006;*
Weblink: http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents.htm

Status: for discussion

First reported in 1997 and described in the medical literature in 2000, nephrogenic systemic fibrosis (NSF) /nephrogenic fibrosing dermatopathy (NFD) is a rare condition observed in patients with advanced renal failure causing fibrosis of the skin and connective tissues throughout the body. Although the cause of NSF/NFD is unknown, this has been observed only in relation to renal insufficiency and the condition improves or reverses completely upon re-establishment of renal function.

Patients with NSF/NFD present symmetrically distributed cutaneous lesions on limbs and trunk, they develop skin thickening and in addition, they may experience systemic involvement of myocardium, diaphragm and lungs. The clinical course of NSF/NFD is progressive and may be fatal.

With a NUI circulated on 11 May 2006, DK informed MSs about 20 cases of NSF that had been reported from one university hospital in Denmark in relation with use of OMNISCAN®, a contrast agent containing gadolinium as gadodiamide. Further to these cases, a literature search highlighted that additional 5 cases of NSF/NFD had also been observed in Austria and approximately 200 cases were recorded in a registry held by the Yale University in the USA.

At the current meeting D Stenver (DK) updated the PhVWP on the actions taken after the circulation of the NUI aimed at further investigating these reactions. Contacts with the MAH of OMNISCAN® and with the MAHs for nationally authorised products containing gadolinium had been established, as well as with the source hospital and the FDA.

The PhVWP was concerned about the severity of these newly described reactions and supported an in-depth review of the cases. The PhVWP agreed that, although the cases are for the moment limited to one product only, the review should include all the gadolinium containing products used as contrast media. In light of the different products involved, collaboration between all the involved MSs, as well as with the FDA, and the WHO should be requested in order to prepare a fruitful discussion at the September 2006 meeting.

The PhVWP also considered the importance of targeted communication, to be agreed at national level, in order to stimulate reporting from healthcare providers on adverse reactions associated with contrast media, and noted that a "Dear Healthcare Professional" letter had already been distributed in the US, followed by a FDA Public Health Advisory.

In light of the number of products involved in this review, the PhVWP encouraged DK to collaborate with the RMS for the MRPs (DE for GADOVIST®, NL for ARTIREM®, SE for PRIMOVIST® and UK for MULTIHANCE®) and to circulate an assessment report for discussion at the September meeting.

The CHMP has been informed that the centrally authorised product gadofosveset (NL is the Rapporteur) is also involved in the review.

Post meeting note 1: On 6 July 2006, D Stenver (DK) circulated an email to the PhVWP with the following proposed timetable: mid July: Identification of lead MSs and forwarding the request for PSURs to the respective MAHs; mid September: PSURs to be provided to lead MSs, followed by circulation of ARs to MSs prior to the October PhVWP (or prior to the November PhVWP). MSs were also requested to volunteer for to be lead MSs for the nationally authorised products MAGNEVIST® and PROHANCE®. Still to clarify the marketing authorisation status of DOTIREM®.

A revised DDL was also attached to the email, for use in MSs in cooperation with the local MAH representative.

Post meeting note 2: On 06 July 2006, Ö Mortimer (SE) circulated a response to the proposal from DK, suggesting that the discussion of the assessment reports should take place at the November 2006 PhVWP meeting.

Post meeting note 3: At the July 2006 meeting, DK requested MSs to volunteer for the two nationally authorised products DOTIREM® and MAGNEVIST®: NL and the UK respectively, volunteered to take the lead on these products.

MORTEN DAHL NIELSEN - 9520

Fra: DORIS IRENE STENVER - 9247
Sendt: 30. november 2010 09:25
Til: MORTEN DAHL NIELSEN - 9520
Cc: HENRIK G. JENSEN - 9688
Emne: VS: Information in relation to the Gadolinium class review

-----Oprindelig meddelelse-----

Fra: DORIS IRENE STENVER - 9247
Sendt: 6. juli 2006 12:05
Til: dk-h-pharmacovigilance.ekstern
Cc: BJARKE NAVER - 9131; ELIN ANDERSEN - 9287; JENS ERSBØLL - 9371; STEFFEN THIRSTRUP - 9187; 'Giesen, dhr. dr. W.F van der'; DORIS IRENE STENVER - 9247
Emne: Information in relation to the Gadolinium class review

Dear Colleagues

One outcome of the June PHVWP meeting was – as you are aware - the decision by the PHVWP to perform a class review of all Gadolinium-based MRI contrast agents and the potential causal relation to Nephrogenic Systemic Fibrosis / Nephrogenic Fibrosing Dermopathy. This decision is in line with the action taken by the FDA.

We discussed the possibility and need for worksharing between MSs, but did not reach final conclusions during the meeting. In stead it was agreed that DK and NL could discuss further and forward a proposal.

Pim and I had the opportunity to continue with the issue, while attending the ERMS FG meeting in Paris on Monday 3 July.

The objective is to collect PSURs for all gadolinium-based MRI agents. The proposed time table is:

Mid July: Identification of lead MSs and forwarding the request for PSURs to the respective MAHs
Mid September: PSURs to be provided to lead MSs, followed by circulation of ARs to MSs prior to the October PHVWP (or prior to the November PHVWP)

Re product allocation:

As is apparent from the attached PPT presentation 4 gadolinium products belongs to the MR-procedure:

- > Multihance® (gadobenic acid), RMS UK = lead MS
- > Gadovist® (gadobutrol), RMS DE = lead MS
- > Artirem® (gadoteric acid), RMS NL = lead MS; + Dotirem® (Pim will clarify if this is a national MA or MR)
- > Primovist® (gadoxetic acid), RMS SE = lead MS

3 gadolinium products are approved through national procedures:

- > Omniscan® (gadodiamide), DK is in the lead
- > Magnevist® (gadopentetic acid), lead MS ?
- > Prohance® (gadoxetic acid), lead MS ?

Finally one product is approved through the central procedure

- > Vasovist® (gadofosveset), Rapporteur NL (The EMEA has been in contact with the MAH, who has replied that this issue is not relevant for Vasovist!)

As is apparent we need to identify 2 MSs who will volunteer to be lead MS for the nationally authorised products Magnevist and Prohance respectively (and eventually for Dotirem as well). According to information received these products are marketed in several MSs, presumably by one MAH (Shering and Altano Bracco respectively).

As I will be out of office from tomorrow and for the next 3 weeks, please respond to my colleague, Dr. Bjarke Naver, bna@dkma.dk who also will attend the July PHVWP. Thank you in advance.

30-11-2010

Re DDL: I also attach a draft DDL for use in MSs, in cooperation with the local MAH representative; revised according to proposals and comments received during the June PHVWP

Venlig hilsen / Kind regards

Doris I. Stenver

*Lægemiddelstyrelsen / Danish Medicines Agency
Forbrugersikkerhed / Consumer Safety Department*

*Axel Heides gade 1
DK-2300 København S*

*+45 44 88 92 47
dis@dkma.dk*

29 November 2010

Dear

Thank you for your letter of 24th November 2010 that provides the Pharmacovigilance Working Party of the CHMP with the opportunity to comment on the factual accuracy of sections 5.1.8 and 5.4.3 of the independent inquiry report of Attorney Jens Rostock-Jensen in relation to the contrast agent Omniscan. My comments on the factual accuracy of sections 5.1.8 and 5.4.3 are listed below.

Section 5.1.8

1. The actual wording of the Summary of Product Characteristics (SPC) in English agreed within the Urgent Safety Procedure of February 2007 is attached. The wording differences appear to be translational modifications.
2. The fourth paragraph of the European PhVWP statement dated 12th January 2007 should be modified to refer to "infants" as follows:

On a precautionary basis, the PhVWP advised that warnings should be added in respect of the use of gadodiamide in neonates and infants because of their immature kidney function.

3. Following the European PhVWP statement (12th January 2007) the next paragraph of section 5.1.8 should be modified as follows:

As can be seen, the conclusion is based on an assessment report from the UK medicines agency taking into account the contribution of the Danish Medicines Agency and a review of the available documentation/data relating to gadodiamide and other gadolinium-containing contrast agents, their physicochemical properties and NSF.

4. The SPC wording (dated 28th June 2007) was agreed by PhVWP in March 2007 and implemented in the UK for Omniscan in April 2007 (attached). Once again there appear to be translational modifications. The paragraph following this wording should be modified as follows:

This addition is also based on the PhVWP's recommendation made in March 2007.

Section 5.4.3

5. The first paragraph of Section 5.4.3 should be amended to refer to the NUI of May 2006:

In May 2006 the Danish Medicines Agency circulated a request for Non-Urgent Information (NUI) to gather data from Member States on authorised gadolinium containing contrast agents, safety warnings within the SPCs, adverse reactions relating to "Skin and subcutaneous tissue disorders" and any other relevant information.

6. The third paragraph of Section 5.4.3 paragraph is not an accurate reflection of the June 2006 PhVWP meeting and should be amended to reflect the minutes of the meeting as follows:

The PhVWP was concerned about the severity of these newly described reactions and supported an in-depth review of the cases. On the one hand, there was thus scepticism at EU level as to whether there was a causal relationship between gadolinium and NSF, on the other, there was widespread agreement that further investigation was necessary.

7. The fifth paragraph is not an accurate reflection of the June 2006 PhVWP meeting when further regulatory action was discussed including targeted communication (for example in the UK a Direct Healthcare Professional Communication was circulated in August 2006). The paragraph should be amended to reflect the minutes of the June 2006 PhVWP meeting as follows:

The PhVWP considered that the importance of targeted communication, to be agreed at national level, in order to stimulate reporting from healthcare providers on adverse reactions associated with contrast media. In June 2006, there was widespread agreement in the EU that there was no basis for regulatory action.

8. The sixth paragraph should be amended to reflect the post-meeting note of the minutes of the June 2006 PhVWP meeting as follows:

In continuation of the meeting in the European Pharmacovigilance Working Party in June 2006, an investigation of the gadolinium-containing contrast agents in question was carried out **with the Danish Medicines Agency requesting strict timelines**. This investigation showed that, with the exception of a few adverse reaction reports in which NSF was suspected to be associated with the use of Magnevist, only the use of Omniscan was involved.

9. The eleventh paragraph should be amended as follows:

Against this background, the Pharmacovigilance Working Party decided in January 2007 to advise against using Omniscan in patients with **severe renal impairment** ~~impaired renal function~~.

Thank you once again for providing us with the opportunity to comment on these sections of the report. In due course the PhVWP would welcome sight of the report in its entirety.

Yours sincerely

DR J M RAINE
Chair, Pharmacovigilance Working Party

Attachment

Section 5.1.8

1. The actual wording of the Summary of Product Characteristics (SPC) in English agreed within the Urgent Safety Procedure of February 2007 is below.

Section 4.3

Gadodiamide is contraindicated in patients with severe renal impairment ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$), and those who have had or are undergoing liver transplantation (see section 4.4 for Special Warnings and Precautions).

Section 4.4

Severe renal impairment and liver transplant patients:

There have been reports of nephrogenic systemic fibrosis (NSF) associated with use of gadodiamide and some other gadolinium-containing contrast agents in patients with severe renal impairment ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) and those who have had or are undergoing liver transplantation. Therefore Omniscan should not be used in these populations (see section 4.3 for Contraindications).

Neonates and Infants:

Due to immature kidney function in neonates and infants up to 1 year of age, Omniscan should only be used in these patients after careful consideration.

Section 4.8

Cases of NSF have been reported with Omniscan.

4. The SPC wording (dated 28th June 2007) agreed by the PhVWP in March 2007 and implemented in the UK for Omniscan in April 2007 is below.

Section 4.4

Cases of NSF have also been reported in patients with moderate renal impairment ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) with gadodiamide. Omniscan should be used in these patients with caution.

Haemodialysis shortly after Omniscan administration in patients currently receiving haemodialysis may be useful at removing Omniscan from the body. There is no evidence to support the initiation of haemodialysis for prevention or treatment of NSF in patients not already undergoing haemodialysis.

Minutes

24 May 2006 - Page 1 of 1

060523_Meeting-with-DMA-11May2006_BURO

Item: NSF/NFD Meeting with the Danish Medicines Agency (DMA), Copenhagen, DK	Date/Time: 11 May 2006 11:00-12:30
	Reporter: Burkhard Roessink
Participants: Dr Doris I Stenver, Chief Medical Officer, Consumer Safety Dept., DMA Kian Schmücker, DMA Gert Rode, Admin. Dir., GEHC Danmark Dr Hugo Flaten (HF), Acting Head Global PV, GE Healthcare Oslo Dr Burkhard Roessink (BURO), Sr Medical Advisor, GEHC Drug Safety Surveillance, Oslo	
Copy to:	

HF used the attached presentation to describe

- The new entity *nephrogenic systemic fibrosis / nephrogenic fibrosing dermopathy* (NSF/NFD),
- The chronology of events starting 23 Jan 2006 (Grabner publication available on the internet) until 09 May 2006 (submission of a safety alert to all health authorities, meeting with Prof. Thomsen at Herlev hospital).
- The 25 cases of NSF/NFD
- What we consider true with regard to NSF/NFD: only patients with severe renal impairments are involved, first known case in 1997, lack of an established etiology, reports received from two hospitals only, suspicion of a class effect of exposure to gadolinium, and that an adequate warning in SPCs and the Danish prescribing information is in place.
- An action plan which includes: collaboration with Health authorities, a task force to look into mechanisms, expert consultations, and epidemiologic workup of historical data from Yale (ICNFDR, former CDC, registry), Herlev sykehus and University of Philadelphia

Main points and conclusions of the meeting:

- DMA will act as the reference country in this issue. Other authorities should be referred to DMA.
- DMA to forward this safety signal as *Non Urgent Information* to the other European Agencies, most likely already at the day of the meeting.
- The issue will be dealt with at the CHMP Adverse Reaction Committee and at the Pharmacovigilance Working Party (PhVWP), seemingly End June 2006.
- DMA will contact other manufacturers of gadolinium contrast media.
- On 22 May 2006, information about a potential safety signal and a suspected reaction will be posted on DMA's homepage. DMA will provide a draft for comments.

Actions:

GE Global PV: Extraordinary safety update report (PSUR) to be submitted within 15 working days, ie, 2 June 2006.

GE Healthcare: DMA expects that relevant physicians / hospital departments will be adequately informed.

Lægemiddelstyrelsen
FOS
23. november 2010
HGJ/HEH/MDN/AGR

Statusnotat vedrørende udvikling af bivirkningsarbejdet ultimo 2010.

1. Indledning

Lægemiddelstyrelsen har i samarbejde med Bivirkningsrådet gennemført en større omlægning af arbejdet med bivirkninger. Dette arbejde har taget sit afsæt dels i ministeriets handlingsplan på bivirkningsområdet¹, dels i styrelsens egne overvejelser om forbedrings- og effektiviseringsinitiativer.

Lægemiddelstyrelsen har haft særlig fokus på at forbedre styrelsens analytiske kapacitet inden for lægemiddelovervågning, at øge antallet af bivirkningsindberetninger, at udvikle og forenkle rutinerne omkring bivirkningsarbejde, at forbedre kommunikationen med læger, andet sundhedspersonale og borgere samt at effektivisere samarbejdet med alle relevante parter.

I dette notat beskrives en række af de initiativer, som styrelsen har taget med henblik på at styrke og forbedre den danske lægemiddelovervågning.

2. Ny organisation

Lægemiddelstyrelsen har ændret organiseringen af bivirkningsarbejdet i styrelsen.

Ledelsesstrukturen er blevet forenklet, således at der nu kun er én sektionsleder, der har ansvaret for den daglige prioritering af opgaverne. Tidligere var der én sektionsleder med ansvar for opgaverne i relation til periodiske sikkerhedsopdateringer og én sektionsleder med ansvar for håndteringen af danske enkeltindberetninger om bivirkninger.

Der er foretaget en opdeling i arbejdsområder, således at arbejdet med indtastning af bivirkninger er samlet hos en gruppe af medarbejdere, og arbejdet med vurdering af lægemiddelvirksomhedernes periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter er samlet i en anden gruppe. Endelig er der etableret en gruppe, som tager sig af analyse og kommunikation. Arbejdet med den IT-mæssige behandling af danske bivirkningsindberetninger har gennemgået effektivisering og forenkling efter Lean-principperne.

3. Nye regler og praksis vedrørende bivirkningsindberetninger

Der er indført nye regler med henblik på at effektivisere og rationalisere arbejdet med bivirkninger.

Reglerne om indberetning af bivirkninger er blevet ændret med virkning fra den 1. september 2009. Det indebærer blandt andet, at læger, tandlæger og dyrlæger skal indberette formodede alvorlige

¹ Handlingsplan med indsatsområder og konkrete initiativer til forbedring af systemet for bivirkningsindberetninger, december 2008.

bivirkninger senest 15 dage efter, at de har fået en formodning herom. Tidligere var der ikke en tidsfrist i forhold til indberetning af alvorlige bivirkninger.

Generiske lægemidler er generelt blevet fritaget for den skærpede indberetningspligt, der gælder for nye lægemidler i de første to år efter faktisk markedsføring. Lægemiddelstyrelsen har fået bemyndigelse til at beslutte, at generiske lægemidler i særlige tilfælde skal være underlagt skærpet indberetningspligt i en periode.

Der er indført en ny bestemmelse om, at Lægemiddelstyrelsen offentliggør en ajourført fortegnelse over lægemidler, hvor læger, tandlæger og dyrlæger skal indberette alle formodede bivirkninger, på styrelsens netsted. Listen er tilgængelig på styrelsens hjemmeside og medicin.dk. Det skulle gerne gøre det lettere for lægerne at orientere sig om, hvorvidt et konkret lægemiddel er underlagt skærpet indberetningspligt. Det har tidligere været et kritikpunkt fra lægerne, at det var svært at overskue, hvornår de havde en pligt til at indberette alle formodede bivirkninger ved et lægemiddel.

Lægemiddelstyrelsen har også fået bemyndigelse til at beslutte, at lægemidler (originalpræparater) i særlige tilfælde skal være underlagt skærpet indberetningspligt i en længere periode end 2 år fra faktisk markedsføring. Det giver mulighed for at arbejde ud fra en mere risikobaseret tilgang.

Læger, tandlæger og dyrlæger har som hidtil en pligt til at indberette alle alvorlige eller uventede formodede bivirkninger i hele et lægemiddels levetid. Det gælder for alle lægemidler.

Proceduren for opfølgning på bivirkningsindberetninger fra læger er blevet ændret med virkning fra den 1. januar 2009. Tidligere var det således, at når lægerne havde indberettet en bivirkning til Lægemiddelstyrelsen, blev lægerne efterfølgende ofte kontaktet af lægemiddelvirksomhederne med henblik på nærmere udredning. Den praksis er blevet ændret, således at det er Lægemiddelstyrelsen, der kontakter lægerne og stiller opfølgende spørgsmål. Det har været et særligt ønske fra lægerne, at denne kommunikation foregår via Lægemiddelstyrelsen.

Lægemiddelstyrelsen har i forbindelse med en ændring af sundhedsloven med virkning fra den 1. juni 2010 fået adgang til den personlige elektroniske medicinprofil (PEM). Det fremgår af § 157, stk. 8, at Lægemiddelstyrelsen har adgang til oplysninger i registret, når det er nødvendigt til brug for styrelsens behandling af bivirkningsindberetninger. Lægemiddelstyrelsen benytter denne adgang til at få oplysninger om, hvilke konkrete lægemidler patienten har fået udleveret på apoteket og om ordineret dosis. Dette har forenklet arbejdet med at kvalitetssikre bivirkningsindberetninger og givet mulighed for mere effektiv opfølgning.

Endelig er der gennemført mindre stramninger af reglerne om indberetning fra parallelimportørerne.

4. Styrkelse af fagligheden

I forlængelse af den nye organisering af arbejdet med bivirkninger og lægemiddelovervågning i Lægemiddelstyrelsen er området blevet styrket med tilførsel af faglige kompetencer. Især er der sket en styrkelse af medicinske kompetencer.

Afdelingen for Forbrugersikkerhed har fået tildelt en ekstra overlæge og en ekstra afdelingslæge til varetagelse af opgaver inden for bivirkningsområdet. Der er etableret et lægenetværk bestående af eksterne lægelige eksperter, der skal bidrage med ekspertise inden for specialer, som afdelingen ikke selv råder over. Herudover er der sket en faglig styrkelse med tilknytning af flere eksterne

medicinske sekretærer, som har opdateret klinisk viden, der anvendes til rutinemæssige vurderinger af lægemidlers sikkerhed og i særlige sager, hvor der er behov for dette.

Styrelsens analyser af bivirkningsdata er blevet styrket ved, at der er ansat en erfaren epidemiolog med særlig indsigt i medicinforbruget i Danmark. Endvidere er der gennemført en styrkelse med IT-kompetencer, med særlig indsigt i bivirkninger og medicinforbrug.

Endelig er bivirkningsområdet styrket med en kommunikationsmedarbejder, som står for styring og tilrettelæggelse af kommunikationsarbejdet vedrørende bivirkninger.

5. Styrket vurdering og udnyttelse af bivirkningsdata

Vi har prioriteret, at flest mulige ressourcer anvendes på egentlig sikkerhedsovervågning. Vi har derfor frigjort ressourcer til dette arbejde ved dels at forenkle datainddatering og dels ved at arbejde risikobaseret med virksomhedernes periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (se afsnit 8). De frigivne ressourcer anvendes til analyse af de bivirkningsdata, som Lægemiddelstyrelsen modtager.

Siden januar 2010 kausalitetsvurderer vi rutinemæssigt og systematisk de alvorligste danske enkeltindberetninger om formodede bivirkninger for at vurdere, om der er sammenhæng mellem bivirkningen og lægemidlet, og om der er grundlag for iværksættelse af sikkerhedsforanstaltninger. F.eks. vurderes alle indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger hos børn, alle bivirkninger som har medført dødsfald eller været livstruende. Desuden har Lægemiddelstyrelsen i samarbejde med Bivirkningsrådet udpeget særlige fokuslægemidler, hvor alle bivirkningsindberetninger kausalitetsvurderes rutinemæssigt. Tidligere eksempler herpå er Pandemrix, Gardasil etc.

Ultimo 2010 implementeres nyt bivirkningssystem, som udover at lette bivirkningshåndteringen også indeholder software, som giver bedre muligheder for signalgenerering. Det nye system kan sammenligne store mængder af bivirkningsdata statistisk og hjælpe med til at udpege lægemidler, hvor risikoprofilen kan være anderledes end forventet, der skal analyseres nærmere. Vurdering af signaler er en kompleks og tidskrævende proces, hvorfor signalerne skal prioriteres ud fra en klinisk vurdering og mulig effekt på folkesundheden.

Endelig foretager vi analyser af udvalgte lægemiddelsikkerhedsproblemstillinger, som munder ud i offentliggørelsen af en fokusrapport. Det foregår i tæt samarbejde med styrelsens sektion for statistik og analyse, således at der gennemføres tværgående statistiske analyser af bivirkningsdata og lægemiddelforbrug. Senest har et kraftigt stigende forbrug af methylphenidat hos børn og voksne i Danmark givet anledning til en sådan analyse. Fokusrapporten om methylphenidat er publiceret på hjemmesiden. I øjeblikket er det langtidsbrug af bisphosphonater til behandling af osteoporose, som bliver analyseret.

6. Forenklet indberetning

Der er i flere omgange foretaget forenklinger af systemet for bivirkningsindberetninger.

Alle elektroniske indberetningsblanketter (e-blanketter) er udarbejdet med hjælp fra eksterne specialister inden for kommunikation, og der er efterfølgende gennemført brugerundersøgelser af disse blanketter. Blanketterne er tilrettet efter de råd, som vi fået i forbindelse med evaluering af brugerundersøgelsen. Et kort uddrag af evalueringen af brugerundersøgelsen fremgår af bilag 1.

Lægemedelstyrelsen har udarbejdet en særlig web-service, som er stillet til rådighed for lægernes praksissystemer. Denne web-service indebærer, at lægerne kan indsende en bivirkningsindberetning til Lægemedelstyrelsen direkte fra deres praksissystem. Lægerne kan frit benytte denne løsning, og løsningen er stort set indarbejdet i alle lægernes praksissystemer. Det er dog en teknisk forudsætning at den enkelte lægepraksis har adgang til Sundhedsdatanettet, og det vurderes at ca. 25 pct. af dem på nuværende tidspunkt har denne adgang.

Lægemedelstyrelsens web-service kan også benyttes af hospitalerne.

7. Ny IT

Lægemedelstyrelsen har købt adgang til et nyt IT-system af MHRA² (den engelske lægemiddelmyndighed) til registrering og håndtering af bivirkningsindberetninger. Vi har samtidig indgået en samarbejdsaftale med MHRA med henblik på implementering af systemet og bedre udnyttelse af bivirkningsdata.

Lægemedelstyrelsen sætter første fase af det nye IT-system i drift i december 2010 – og regner med at alle systemets moduler er fuldt udnyttede i foråret 2011.

Systemet kan bearbejde store mængder af bivirkningsdata, og det har særlige funktioner til signalgenerering, der kan hjælpe med at udpege lægemidler, hvor bivirkningsprofilen kan være ændret.

Samarbejdet med MHRA omkring det nye IT-system indebærer også, at styrelsen får adgang til en række engelske eksperter inden for lægemiddelovervågning, som i første omgang vil bistå os i vores arbejde med systemet. Vi har aftalt at fortsætte det faglige samarbejde, og vi forventer, at det gensidigt vil kunne bidrage til at styrke myndighedernes lægemiddelovervågning.

Lægemedelstyrelsen har i øvrigt etableret en ny mulighed for at kommunikere elektronisk med de praktiserende læger om bivirkningsindberetninger via en sikker forbindelse. Denne kommunikation vedrører opfølgning på lægers bivirkningsindberetninger, og indeholder personfølsomme data om patienters helbredsforhold. Løsningen er gennemført via Edifact-systemet, der er en sikker måde at kommunikere med lægerne på – og et system som de praktiserende læger har i forvejen og bruger i forbindelse med receptudskrivning.

8. Ny risikobaseret arbejdsform

Med henblik på at effektivisere arbejdsgange omkring bivirkninger, arbejdes der risikobaseret. Dette indebærer, at vi særligt koncentrerer vores indsats dér, hvor vi vurderer, at der kan være sikkerhedsproblemer i form af nye eller ændrede risici.

Vi kausalitetsvurderer de alvorligste indberettede bivirkninger for at vurdere, om der er sammenhæng mellem bivirkningen og lægemidlet, og om der er grundlag for iværksættelse af sikkerhedsforanstaltninger. F.eks. kausalitetsvurderes alle indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger hos børn, alle bivirkninger som har medført dødsfald eller været livstruende. Desuden har Lægemedelstyrelsen særlige fokuslægemidler, hvor alle bivirkningsindberetninger kausalitetsvurderes. Tidligere eksempler herpå er Pandemrix, Gardasil etc.

² Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

Virksomhederne skal rutinemæssigt indsende en sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR), hvor alle indberetninger om bivirkninger på verdensplan er beskrevet og vurderet. Rapporten skal indeholde en videnskabelig vurdering af fordele og ulemper ved lægemidlet, herunder en overordnet vurdering af lægemidlets sikkerhedsprofil. Den skal desuden indeholde forslag til evt. sikkerhedsinitiativer. Vi gennemgår rapporterne og vurderer, om vi er enige i konklusionerne, herunder om der er behov for iværksættelse af sikkerhedsinitiativer. På dette område arbejder vi også risikobaseret, forstået på den måde, at vi bruger flere ressourcer på at analysere de rapporter, hvor vi vurderer, at der kan være sikkerhedsproblemer i form af nye eller ændrede risici ved lægemidlet.

Endelig kan det nævnes, at der er i 2007 er etableret et projekt med frivillig arbejdsdeling mellem lægemiddelmyndighederne i EU omkring evaluering af periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter. I den forbindelse udpeger medlemsstaterne en rapportør, der gennemgår rapporterne for udvalgte grupper af lægemidler med samme aktive indholdsstof, der er godkendt i flere medlemsstater. Rapportøren udarbejder et udkast til en evalueringsrapport, som de andre landes myndigheder og indehaverne af markedsføringstilladelserne får mulighed for at kommentere - inden færdiggørelse af rapporten og tilbagemelding til indehaverne af markedsføringstilladelserne. I forbindelse med den ny EU-lovgivning om lægemiddelovervågning bliver der indført formelle regler og procedurer for arbejdsdeling vedrørende evaluering af PSUR.

9. Kvalitet

Lægemiddelstyrelsens arbejdsgange på bivirkningsområdet bliver løbende kvalitetsvurderet. Det foregår både internt og med inddragelse af eksternt ekspertise. Vi er i øjeblikket ved at forberede en større international inspektion med henblik på kvalitetssikring af alle arbejdsprocesser. Alle aspekter af arbejdets gennemførelse bliver nu beskrevet i standarder. Kvalitetssystemet vil blive valideret i foråret 2011 af et hold internationale eksperter dels i kvalitetsstyring dels i bivirkningsarbejde.

10. Styrkelse af kommunikation

Vores kommunikation om resultaterne af arbejdet med bivirkninger har været underkastet en større gennemgang for at finde den rette struktur og et passende omfang.

Lægemiddelstyrelsen har siden november 2009 udsendt nyhedsbrevet "Nyt om bivirkninger". Nyt om bivirkninger sætter fokus på lægemidler og bivirkninger. Formålet er primært at give læger hurtigere og nemmere adgang til de vigtigste informationer om lægemidler og bivirkninger. Det drejer sig fx om ny medicin, der hører under reglerne om skærpet indberetningspligt, medicin med særligt højt forbrug blandt befolkningen, eller medicin, der af en eller anden årsag kræver særlig opmærksomhed.

I Nyt om Bivirkninger bliver der løbende publiceret små artikler om aktuelle problemstillinger vedrørende bivirkninger. Nyhedsbrevet har i dag ca. 1400 abonnenter. En ny brugertilfredshedsundersøgelse viser, at der blandt abonnenterne generelt er stor tilfredshed med nyhedsbrevet, og at artiklerne er relevante i forhold til den praktiske hverdag. Nyhedsbrevene er tilgængelige for alle på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside og udkommer ca. 10 gange årligt.

Et uddrag af evalueringen af Nyt om Bivirkninger fremgår af bilag 2.

Lægemiddelstyrelsen udgiver en årsrapport over styrelsens arbejde med bivirkninger. Årsrapporten indeholder en gennemgang af årets vigtigste begivenheder på bivirkningsområdet og en beskrivelse af vores særlige fokusområder..

Desuden får Sundhedsministeriets departement en gang i kvartalet en gennemgang af udvalgte aktuelle sikkerhedsproblemer i en statusrapport.

Lægemiddelstyrelsen vil fremover løbende offentliggøre fokusrapporter om aktuelle emner inden for lægemiddelovervågning. Den første fokusrapport om sikkerheden ved brug af methylphenidat til behandling af ADHD blev publiceret den 26. oktober 2010.

Det indgår som et led i handlingsplanen på bivirkningsområdet, at Lægemiddelstyrelsen på sin hjemmeside skal offentliggøre egne registrerede bivirkningsdata i anonymiseret form. Det er forudsat, at dette initiativ iværksættes, når de nødvendige tekniske løsninger er på plads.

Det nye IT-system vil i 2011 give os muligheder for at offentliggøre danske bivirkningsdata. Vi arbejder i øjeblikket på at finde en model med offentliggørelse af aggregerede bivirkningsdata i anonymiseret form, der giver overblik og god mening for interesserede.

11. Øget indberetning

Vi har som led i handlingsplanen gennemført to landsdækkende informationskampagner med henblik på at styrke motivationen til at indberette bivirkninger og øge antallet af indberetninger. Det har været kampagner dels overfor hospitalslæger på samtlige sygehuse i Danmark, dels overfor patienter via landets apoteker. Overskrifterne for kampagnerne har været: "Reager på alvorlige og uventede bivirkninger" og "Meld en bivirkning".

Kampagnen overfor hospitalslægerne har været omfattende. Den blev indledt med en pilotkampagne, hvor konceptet blev afprøvet. Herefter gennemførtes kampagnen på alle landets hospitaler. Kampagnen indeholdt bl.a. uddannelse af alle hospitalslæger via de uddannelsesansvarlige overlæger og færdiglavet undervisningsmateriale, udarbejdet af Lægemiddelstyrelsen.. Denne kampagne er færdig og evaluering af kampagnen er ved at blive gennemført.

I forbindelse med kampagnen rettet mod patienter har vi udarbejdet undervisningsmateriale til alle apoteksansatte, udleveret forskellig opmærksomhedsskabende effekter og haft reklameindslag på butik-tv. Et uddrag af evaluering fremgår af bilag 3.

For indeværende er styrelsen i gang med at tilrettelægge en informationskampagne overfor sygeplejersker og social og sundhedsassistenter på plejehjem og i hjemmeplejen. De kommer tæt på medicinbrugerne, og det er vigtigt at de ved, hvordan de kan reagere, hvis de hører medicinbrugeren klage over bivirkninger. Vi regner med at gennemføre denne informationskampagne i foråret 2011.

12. Samarbejde

Styrelsen har styrket sit eksterne samarbejde omkring bivirkninger. Samarbejdet med Bivirkningsrådet er meget vigtig i forhold til styrelsens arbejde med bivirkninger. Bivirkningsrådet inddrages aktivt i styrelsens arbejde med prioritering af indsatsen, og styrelsen får mange gode og konstruktive råd om håndtering og prioriteringer.

Lægemiddelstyrelsen samarbejder løbende med Sundhedsstyrelsen om bivirkningsspørgsmål og bivirkningsinformation til lægerne. For at sikre at lægerne ikke indberetter bivirkninger til Dansk Patientsikkerhedsdatabase, fremgår det af hjemmesiden (dpsd.dk), at lægerne ikke skal benytte dette rapporteringssystem til bivirkningsindberetning, og der er indarbejdet et direkte link fra forsiden til Lægemiddelstyrelsens hjemmeside med blanketterne til indberetning af bivirkninger.

Lægemiddelstyrelsen har i forbindelse med pandemien samarbejdet med både Statens Seruminstitut og Sundhedsstyrelsen i forbindelse med kommunikation om bivirkninger og kausalitetsvurderinger af formodede bivirkninger ved vaccinen. Dette arbejde var så givtigt, at samarbejdet fortsættes, så vi i dette særlige program, fremover får en yderligere vurdering af bivirkninger vedrørende udvalgte vacciner, herunder alle bivirkninger fra vacciner omfattet af børnevaccinationsprogrammet. Statens seruminstitut kan inviteres til at deltage i arbejdet, hvis det ikke drejer sig om vacciner, som Statens Seruminstitut selv producerer.

Vi samarbejder i øvrigt med en række andre eksterne parter, herunder Patientforsikringen, Giftlinjen, Danmarks Apotekerforening, Farmakonomforeningen, KL og FOA.

Vi har prioriteret at deltage i en række eksterne undervisningsaktiviteter om lægemiddelovervågning ud fra den filosofi, at jo bedre uddannede alle er inden for dette område, jo bedre bliver lægemiddelsikkerheden. Vi underviser på KU, i regi af Pharma Danmark, på Farmakon og på Lægemiddelindustriforeningens særlige uddannelser, ligesom vi deltager i alle de medicinske sammenhænge, som vi kan overkomme.

I forbindelse med indberetning af bivirkninger fra hospitalerne har vi endvidere indgået et samarbejde med IKAS – Den Danske Kvalitetsmodel. Vi har aftalt, at forholdene vedrørende indberetning af bivirkninger medtages i den næste revision af standarderne for hospitalerne således, at indberetning af bivirkninger på hospitaler bliver en velbeskrevet rutine som andre vigtige hospitalsopgaver.

Lægemiddelstyrelsen har gennemgået en lang række af kliniske databaser, herunder databaser fra de private faglige selskaber under Danske Medicinsk Selskab, med henblik på at vurdere mulighederne for datafangst. En del af disse databaser indeholder bivirkningsdata, men ikke i en form eller med et indhold, som kan bruges ved myndighedsbehandling af bivirkninger. Fælles for de kliniske databaser er, at de er etableret med henblik på andre formål end registrering af bivirkningsdata og lægemiddelovervågning.

Styrelsen har identificeret nogle få databaser, som indeholder bivirkningsdata, der potentielt kan overføres til styrelsens bivirkningsdatabase og indgå i overvågning af lægemidlers sikkerhed. Lægemiddelstyrelsen er ved at afklare med Datatilsynet, om styrelsen kan få adgang til anonymiserede bivirkningsdata fra de private kliniske databaser. De private kliniske databaser indeholder personoplysninger om patienter, der anvendes til forskning og statistik.

Problemet er, at denne type oplysninger ifølge persondataloven³ ikke må videregives og behandles til andre formål, herunder til overvågning af lægemidlers sikkerhed. Det er derfor Datatilsynets umiddelbare opfattelse, at det ikke er muligt at videregive oplysninger om enkeltsager fra databaserne til Lægemiddelstyrelsen, men at der kan afleveres generelle rapporter med aggregerede bivirkningsdata til styrelsen. Der er aftalt et møde mellem Datatilsynet, Dansk Medicinsk Selskab, ejerne af DANBIO og DERMBIO og Lægemiddelstyrelsen den 20. december 2010. Formålet med mødet er at afklare muligheden for udnyttelse af bivirkningsdata i eksisterende kliniske databaser under hensyntagen til reglerne i persondataloven.

Vi har samarbejdet med Lægeforeningen om udvikling af et e-learningprogram, der skal give læger mere viden om bivirkningssystemet og indberetning af bivirkninger. Projektbeskrivelsen er færdiggjort, men der udestår en problemstilling vedrørende finansiering af programmet.

Lægemiddelstyrelsen har tilrettelagt en tur rundt til alle landets lægemiddelkomiteer. Hensigten er at afdelingen på denne måde får et større netværk, og at vi får lejlighed til at få en førstehåndsvurdering af bivirkningsarbejdet. Vi har besøgt lægemiddelkomiteen på Rigshospitalet. Den næste lægemiddelkomité er komiteen i Sønderjylland.

Endelig kan det nævnes, at vi i dag har et samarbejde med Patientforsikringen, der bl.a. indebærer, at Lægemiddelstyrelsen får kopi af Patientforsikringens afgørelser om tilkendt erstatning for lægemiddelskader og afgørelser, hvor der vurderes at være årsagssammenhæng mellem den anmeldte skade og lægemidlet, herunder også når skaden ikke er alvorlig nok til, at der kan gives erstatning.

13. Internationalt - herunder EMA

Arbejdet med bivirkninger er internationalt. Vurderinger af en række vigtige sikkerhedsspørgsmål foregår i den europæiske bivirkningskomité hos Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA). Vi har et fast medlem af den europæiske bivirkningskomité og deltager aktivt i komiteens arbejde.

Lægemiddelovervågningssystemet er inden for de seneste 10-15 år blevet internationaliseret. Det indebærer i praksis, at myndighederne i EU ser på de samlede internationale erfaringer og oftest træffer beslutninger i fællesskab på baggrund af de samlede internationale erfaringer. Fokus er på patientsikkerhed og samtidig implementering af ensartede anbefalinger eller beslutninger i alle medlemslande, når det drejer sig om større tværgående spørgsmål.

En af Lægemiddelstyrelsens bivirkningseksperter er efter anmodning fra EMA for nylig blevet udpeget som en af de 8 særlige eksperter i den europæiske bivirkningskomité. Den danske indflydelse på arbejdet i bivirkningskomiteen er således blevet styrket.

Lægemiddelstyrelsen har prioriteret, at deltage som oplægsholdere ved internationale kongresser, og vi har i denne funktion deltaget med oplæg på en række af disse. Vi har på det seneste været inviteret til at holde oplæg om de moderniseringsinitiativer som er gennemført i den danske bivirkningsadministration.

³ Det fremgår af persondatalovens § 10, stk. 1, at personoplysninger som nævnt i § 7, stk. 1, herunder oplysninger om patienters helbredsforhold, må behandles, hvis de dette alene sker med henblik på at udføre statistiske eller videnskabelige undersøgelser af væsentlig samfundsmæssig betydning, og hvis behandlingen er nødvendig for udførelsen af undersøgelse. Disse oplysninger må ikke senere behandles i andet end statistisk eller videnskabeligt øjemed, jf. persondatalovens § 10, stk. 2.

14. Afslutning

Som det ses, har Lægemiddelstyrelsen i de seneste år gennemført en gennemgribende modernisering af vores bivirkningsadministration. Området er organisatorisk strømlinet, der er sket en opbygning af kompetencer ligesom kommunikation, samarbejde og international indflydelse er styrket.

Der er fortsat mange udfordringer. Den største og vanskeligste er at formå lægerne på de offentlige hospitaler til at indberette bivirkninger. Vi har en formodning om, at der hvert år opstår adskillige tusinde alvorlige bivirkninger på hospitalerne og vi modtager ganske få hundrede indberetninger. Dette kan og skal blive bedre.

En anden stor udfordring er forskning i de kliniske databaser. En målrettet, opsøgende og dybgående forskning i disse ville muligvis kunne afsløre væsentlige nye oplysninger vedrørende lægemiddelsikkerhed – men området ligger mere indenfor forskningsområdet end indenfor et opgavefelt for en statslig administrativ styrelse.

Det indgår som et led i handlingsplanen på bivirkningsområdet, at Lægemiddelstyrelsen i samarbejde med Bivirkningsrådet skal forsøge at skabe mere fokus på forskning inden for bivirkningsområdet. Styrelsen vil i den forbindelse drøfte mulige forskningsprojekter med Bivirkningsrådet, herunder muligheder for epidemiologiske studier med inddragelse af bivirkningsdata fra relevante kliniske databaser.

Evaluering af e-blanketter, nov. 2009

Userminds konklusioner og anbefalinger

- Indberetning for bivirkninger er klart blevet forbedret siden 2008-versionen:
 - Bedre overblik over forløbet samt mulighed for at navigere i dette
 - Flere auto-udfyldelsesmuligheder
 - Lettelse at tilføje og slette medicin
 - Forslag til forbedringer:
 - Markere obligatoriske felter konsekvent og med en tydelig rød stjerne
 - Gøre inputfelter mere tolerante overfor indtastningsformater (dato og CPRnr)
 - Udvide brugen af autoudfyldning
 - Lægerne er generelt meget tilfredse
 - Online indberetning er nem at bruge og tidsbesparende
 - Den nye version af indberetningen er en klar forbedring i forhold til tidligere
 - Online indberetning er klart at foretrække for blanketsystemet
- Alle forslag til forbedringer er siden blevet gennemført



Evaluering af Nyt om Bivirkninger november 2010

Operates konklusioner

- 91 % af respondenterne læser Nyt Om Bivirkninger.
 - 14 % læser alle artikler.
 - 22 % læser nogle af artiklerne.
 - 56 % skummer og læser enkelte udvalgte artikler.
- Lægerne læser lidt mere end de øvrige respondenter.
- De praktiserende læger er dem, hvor flest læser alle artikler.
- 97 % mener, at Nyt Om Bivirkninger er relevant – 50 % i høj grad.
 - Ansatte på apotek er den gruppe, hvor flest vurderer, at nyhedsbrevet i høj grad er relevant – 57 %.
 - 83 % angiver, at de med Nyt Om Bivirkninger får ny viden, som er vigtig for deres fagområde. Især ansatte på apotek får ny viden.
 - 64 % af abonnenterne har af og til brug for at genfinde tidligere artikler. Især ansatte på apotek.
 - 90 % af respondenterne søger yderligere information via linkene i Nyt Om Bivirkninger
 - 87 % af respondenterne mener, at det er passende, at Nyt Om Bivirkninger udkommer én gang om måneden.
 - 89 % af respondenterne mener, at opsætningen af Nyt Om Bivirkninger er overskuelig.
 - 85 % af respondenterne mener, at artiklerne har en tilpas længde

// //

Evaluering af Informationsindsats – pilotprojekt og apoteksprojekt Operates konklusioner og anbefalinger

- **Resultater af pilotprojekt på Vejle, Køge, Psykiatrien i region syd og Ålborg sygehuse:**
 - 83% svarer de har kendskab til Informationsindsatsen
- Holdninger blandt dem der har kendskab til indsatsen
 - 73% meget/delvist enig i at den har skabt øget fokus på konstatering
 - 82% meget/delvist enig i at den har øget fokus på at melde
 - 60% meget/delvist enig i større klarhed over hvilke der skal meldes
 - 72% meget/delvist enig i større klarhed over hvordan der skal meldes
- Piloten har givet anledning til justering af den praktiske gennemførelse af indsatsen
- Endelig evaluering sker i januar/februar 2011

• Resultater af "Meld en Bivirkning" rettet mod borgere og apotekspersonale:

- Apotekerne kan "detektere" relevante bivirkninger – i gennemsnit 35 pr apotek pr år
- Apotekerne er en relevant kanal i forhold til at nå borgerne
- Det udvidede materiale er platform for videre kommunikation med apotekerne/borgerne om bivirkninger
- Kampagneperioden burde være længere

// // .