



Bilag 1

Slotsholmsgade 10-12
DK-1216 København K

T +45 7226 9000
F +45 7226 9001
M im@im.dk
W www.im.dk

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Att. Direktør Jytte Lyngvig

Dato: 1. februar 2011
Enhed: Primsund
Sagsbeh.: hbj
Sags nr.: 1008610
Dok. nr.: 424528

Faglig opfølgning på advokatundersøgelse om Omniscan-sagen

I anledning af den i 2009-2010 gennemførte advokatundersøgelse af Omniscan-sagen meddeles hermed den faglige opfølgning på de kritikpunkter, som undersøgelsen har rejst i forhold til Lægemiddelstyrelsen.

Baggrund

Omniscan-sagen drejer sig om, at der i 2007-2009 blev konstateret et stigende antal svært nyresyge med den alvorlige bindevævssygdom nefrogen systemisk fibrose (NSF). NSF er indtrådt efter MR-skanning med kontrastmidlet Omniscan på grund af mangelfuld udskillelse af indholdsstoffet gadolinium/gadodiamid af kroppen efter skanningen.

Som følge af de mange sygdomstilfælde har der, efter ønske fra Sundhedsudvalget, været gennemført en uvildig advokatundersøgelse af sagsforløbet i forbindelse med godkendelse og overvågning af Omniscan. Ifølge kommissoriet har advokatens hovedopgave været at gennemgå alt sagsmateriale om Omniscan i henholdsvis Lægemiddelstyrelsen, Sundhedsstyrelsen og ministeriet i perioden fra lægemidlet blev markedsført i 1993 frem til februar 2009. På baggrund af denne gennemgang skulle advokaten bl.a. vurdere, om disse myndigheder har begået fejl og forsømmelser. I tilfælde heraf skulle advokaten vurdere, om der er grundlag for at indlede sager om disciplinært eller ansættelsesretligt ansvar mod bestemte embedsmænd.

Undersøgelsen, der er gennemført af advokat Jens Rostock-Jensen (JRJ), blev afleveret til indenrigs- og sundhedsministeren den 9. november 2010. Advokat JRJ fandt ikke grundlag for kritik af Sundhedsstyrelsen og ministeriet, men JRJ har i sin undersøgelsesrapport anført 3 hovedkritikpunkter i forhold til Lægemiddelstyrelsen. Desuden har advokaten vurderet, at der er grundlag for at indlede sager om muligt ansættelsesretligt ansvar i forhold til 3 af Lægemiddelstyrelsens medarbejdere.

Da advokatens undersøgelsesresultater alene er baseret på skriftligt sagsmateriale, har ministeriet anmodet om Lægemiddelstyrelsens bemærkninger til en anonymiseret udgave af rapporten. Samtidig er styrelsen anmodet om at oplyse, hvilke overvejelser og konkrete tiltag rapporten giver anledning til. Styrelsens høringsvar er indsendt til ministeriet den 1. december 2010.

I forhold til de nævnte 3 medarbejdere i Lægemiddelstyrelsen har ministeriet ligeledes gennemført en høringsproces. Endvidere har ministeriet forelagt

spørgsmålet om eventuelle ansættelsesretlige sanktioner over for de 3 medarbejdere for Kammeradvokaten, der i udtalelse af 20. januar 2011 har meddelt sin vurdering heraf.

Advokatundersøgelsen og Lægemiddelstyrelsens bemærkninger hertil

Advokat JRJ har 3 hovedkritikpunkter i forhold til Lægemiddelstyrelsens sagsbehandling af Omnican. De angår 1) en ændring af lægemidlets markedsføringstilladelse i 1998, 2) bivirkningsindberetninger i marts- maj 2006, og 3) bi-drag til besvarelse af folketingsspørgsmål i februar 2009.

Lægemiddelstyrelsen har i sit høringssvar meddelt, at styrelsen er dybt berørt af den ulykkelige situation og de lidelser, som Omnican har påført patienter og deres pårørende. Styrelsen har taget initiativer for at undgå, at noget lignende gentager sig, og styrelsen vil gøre endnu mere for at forhindre, at patienter udsættes for unødige risici. Selv om styrelsen ikke er enig i alle advokatens kritikpunkter, er den lydhør over for kritikken og vil tage læring af den. Det er vigtigt for styrelsen, at alle de erfaringer, der kan drages af denne sag, bliver anvendt i det fremadrettede arbejde med at understøtte patientsikkerheden ved brug af lægemidler.

Styrelsens svar omfatter dels den kritik, der er rejst i advokatrapporten, dels en række initiativer til kvalitetssikring af ændringer i markedsføringstilladelser og til forbedring af bivirkningsovervågningen.

Til kritikpunkt 1. Ændring af markedsføringstilladelsen for Omnican i 1998

Advokat JRJ vurderer, at Lægemiddelstyrelsen har begået alvorlige fejl og forsømmelser ved den samlede sagsbehandling i forbindelse med fjernelse af kontraindikationen for svært nyresyge i 1998.

Faktuelle oplysninger

Lægemiddelstyrelsen skal godkende det til enhver tid gældende produktresumé for et markedsført lægemiddel, det vil sige både ved den første markedsføringstilladelse og ved efterfølgende ansøgninger om ændringer i markedsføringstilladelsen (variationsansøgning). Produktresuméet indeholder alle væsentlige oplysninger om lægemidlet, herunder indikationer, dosis og kontraindikationer.

Da Lægemiddelstyrelsen gav markedsføringstilladelse til Omnican i 1994 godkendte styrelsen som *alm. dosis*: 0,1 mmol pr. kg legemsvægt. Som *kontraindikation* er anført: "Overfølsomhed over for Omnican. Nyrefunktionsnedsættelse. Må ikke gives til patienter under 18 år".

I de følgende år godkendte Lægemiddelstyrelsen, efter ansøgning fra producenten, en række ændringer i produktresuméet med hensyn til indikationer, dosis og kontraindikationer. Frem til juli 1997 er bl.a. *dosis* udvidet til: *Alm. dosis*: 0,1 mmol med mulighed for at forhøje til 0,3 mmol, hvis der er behov for et skarpere billede. *Kontraindikation* er (allerede i juli 1994) ændret fra "nyrefunktionsnedsættelse" til "svær nyreinsufficiens".

I juli 1997 ansøger producenten om bl.a. at få slettet kontraindikationen "svær nyreinsufficiens". Til dokumentation oplyses om kliniske undersøgelser, der viser at "Omniscan i doser på 0,1 mmol er sikker og veltolereret ved brug hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (...) eller hos patienter med terminal nyresvigt i dialysebehandling".

I marts 1998 godkender Lægemedelstyrelsen, at svær nyreinsufficiens fjernes som kontraindikation – samtidig med at der ikke sker ændringer mht. ovennævnte dosis: 0,1 mmol op til 0,3 mmol.

Advokat JRJ's vurdering

Advokaten fremhæver, at der ikke i Lægemedelstyrelsens sagsmateriale foreligger dokumentation for, at der er foretaget en medicinsk vurdering af spørgsmålet om fjernelsen af denne kontraindikation. Dette fremgår også af Lægemedelstyrelsens egen Omniscan-redegørelse fra marts 2008.

Af intern e-mail i Lægemedelstyrelsen af 12. februar 2009 fremgår imidlertid, at en medarbejder har foretaget en ny gennemgang af sagsbehandlingen angående fjernelse af kontraindikationen, hvor denne har fundet ud af, hvad der gik galt. Afsender af e-mailen oplyser, at det er dennes opfattelse, at medarbejderen, der behandlede ansøgningen (votøren), har begået en fejl, idet denne ved en misforståelse troede at ansøgningen omfattede en ændring ang. overfølsomhed (som allerede var gennemført) og derfor ikke var opmærksom på, at ansøgningen omhandlede en fjernelse af kontraindikationen om svær nyreinsufficiens. Denne misforståelse betød, at votøren ikke tog særskilt stilling til doseringen til denne patientgruppe. Advokaten finder, at Lægemedelstyrelsen burde have undersøgt dette noget før, og i det mindste i forbindelse med sin egen redegørelse i foråret 2008. Under alle omstændigheder burde styrelsen have orienteret ministeriet om denne fejl straks i februar 2009. Det er advokatens vurdering, at fejlen har haft betydning for de opståede patientskader.

Lægemedelstyrelsens høringssvar

Ang. fejl og forsømmelser

På baggrund af en samlet vurdering af sagsbehandlingsforløbet i 1997-98 er Lægemedelstyrelsen enig i, at styrelsen har begået flere fejl og forsømmelser ved sagsbehandlingen i forbindelse med fjernelsen af kontraindikationen i 1998. Tilsammen udgør disse fejl og forsømmelser en alvorlig fejl fra styrelsens side i forbindelse med behandlingen af variationsansøgningen i 1997-98. Dette beklager Lægemedelstyrelsen.

Lægemedelstyrelsen fremhæver bl.a. følgende:

Om votøren:

Det er styrelsens opfattelse, at votøren har vurderet det fremsendte dokumentationsmateriale og har været klar over, at Omniscan ville kunne blive anvendt på patienter med svært nedsat nyrefunktion. Som følge af den mangelfulde dokumentation af sagen, kan det ikke dokumenteres, hvad det egentlige forløb har været. Votøren kan på grund af det lange tidsforløb ikke huske detaljerne i sagsbehandlingen, herunder den medicinske votering, men medgiver at spørgsmålet vedrørende fjernelsen af kontraindikationen muligvis er misforstået.

Ang. fastsættelse af dosis:

Der ses i voteringen ikke at være taget stilling til doseringsstørrelse for patienter med svært nedsat nyrefunktion. Det er styrelsens vurdering, at det er meget sandsynligt, at fjernelsen i 1998 af kontraindikationen samt den fastsatte dosering og advarsel - i lyset af den foreliggende viden i 1997-98 - under alle omstændigheder ville være blevet resultatet af votørens votering på baggrund af den indsendte dokumentation. Der var viden om, at udskillelse af gadodiamid var betydeligt langsommere hos nyresyge, men det i sig selv skulle ikke kontraindicere brugen af et kontrastmiddel. Herved var også taget hensyn til, at kontrastmidler, i modsætning til andre lægemidler, normalt kun gives som en engangsdosis forud for MR-scanning.

Det var ikke kendt, at gadodiamid kan forårsage NSF 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.

Ang. godkendelsen af ændringen i markedsføringstilladelsen 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 ansøgning.

Den danske afgørelse har ikke 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. Ud af 26 nuværende EU- og EØS-lande er det kun 5, der har begrænset doseringen til 0,1 mmol/kg. Ingen af de øvrige nuværende 21 EU-/EØS-lande indførte en dosisbegrænsning på 0,1 mmol/kg.

Samlet gennemgang af sagsbehandlingen af ansøgningen om fjernelse af kontraindikationen

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. Det er styrelsens umiddelbare antagelse, at Registreringsnævnet ville have opdaget de ovenstående fejl, hvis de havde fået dem forelagt.

Styrelsen konstaterer, at dens kvalitetssikring af sagsbehandlingen svigtede, idet sagen skiftede sagsbehandler midt i forløbet.

Ang. styrelsens nuværende praksis for behandling af ansøgninger om ændringer i markedsføringstilladelser

I bemærkningerne redegøres for, hvorledes styrelsen siden 1998 har ændret styrelsens processer for håndtering af ændringer i markedsføringstilladelser. Der har været tale om en løbende udviklingsproces, bl.a. som følge af ny lovgivning og nye opgaver. Fokus er konstant på kvalitetssikring og på at tilrettelægge processerne så optimalt som muligt.

Ang. EU-regulering

Desuden redegør styrelsen for nye europæiske godkendelsesprocedurer der, siden 1998, har været anvendt for et stigende antal lægemidler. Procedurerne omfatter et langt bedre samarbejde mellem de europæiske lægemiddelmyndigheder. Ved at flere lande vurderer samme ansøgning og koordinerer de faglige vurderinger, gennemføres en større kvalitetssikring af sagsbehandlingen.

Ang. gennemførte, besluttede og fremadrettede initiativer.

Styrelsen redegør for dens igangværende og fremtidige initiativer angående kvalitetssikring af ændringer af markedsføringstilladelser.

Styrelsen fremhæver bl.a. følgende:

- Alle medicinske vurderinger læses igennem og kvalitetssikres af en af styrelsens overlæger
- Alle uoverensstemmende synspunkter mellem koordinatorene, eksterne assessorer, Registreringsnævnet og godkendelsesafdelingens interne læger varetages således, at eventuelle uenigheder afklares og om nødvendigt tages sagen op i afdelingsledelsen i Lægemiddelgodkendelse.
- I de interne instrukser er præciseret, at fjernelse af kontraindikationer som udgangspunkt skal anses som en indikationsudvidelse og dermed forelægges Registreringsnævnet.
- Som fast praksis gennemgås dagsorden og materiale, der skal behandles i Registreringsnævnet, på et møde i afdelingsledelsen i Lægemiddelgodkendelse. Afdelingens overlæger indgår i afdelingsledelsen.

Til kritikpunkt 2. Bivirkningsindberetninger om Omniscan i marts- maj 2006.

Advokat JRJ vurderer, at Lægemiddelstyrelsen, gennem en kombination af samtlige sagsbehandlingslementer, har handlet forsømmeligt i forløbet fra bivirkningsindberetningerne i marts/maj 2006 frem til producentens udsendelse af et forklarende brev til sundhedsprofessionelle i august 2006.

Faktuelle oplysninger

Fra 16/30 marts – 10. maj 2006 modtager Lægemiddelstyrelsen de første indberetninger om NSF-tilfælde i forbindelse med brug af Omniscan. Der indberettes om i alt 20 patienter fra Herlev Hospital - alle med nedsat nyrefunktion.

Den 11. maj 2006 informerer styrelsen de andre EU-lande om disse indberetninger – som ikke-hastende information.

Fra 7. april – 3. august 2006 har styrelsen kontakt til producenten af Omniscan, alle lægemiddelmyndigheder i EU og offentliggør oplysninger på sin hjemmeside: Den 7. april sender styrelsen de første indberetninger til producenten.

Den 11. maj holder styrelsen møde med producenten og anmoder denne om at indsende en ekstraordinær sikkerhedsopdateringsrapport.

Den 29. maj offentliggør styrelsen på sin hjemmeside information om sin mistanke om sammenhængen mellem NSF og Omniscan ved brug til nyrepatienter.

Den 3. august anmoder styrelsen producenten om at sende et brev til alle relevante læger med nærmere forklaring om problemet med NSF. Styrelsen havde allerede 1. juni godkendt udkast til et sådant brev. Dette orienteringsbrev dateret den 3. august udsendes af producenten den 7. august.

Advokat JRJ's vurdering

Advokaten finder, at styrelsen har handlet forsømmeligt i perioden marts-august 2006. Oplysning på hjemmeside og henstilling til producenten om orienteringsbrev til læger, som ikke følges hurtigt op, vurderes ikke at være tilstrækkelig advarsel til de faglige kredse.

Lægemiddelstyrelsens høringssvar

Ang. fejl og forsømmelser

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 sin aftale med producenten, om at virksomheden skulle udsende et såkaldt lægebrev (Dear Healthcare Professional Letter) med forklaring om brug af Omniscan til nyresyge.

Lægemiddelstyrelsen fremhæver bl.a. følgende:

Ang. genindførelse af kontraindikationen/delvis suspension af markedsførings-tilladelsen

I foråret 2006 havde styrelsen ikke den nødvendige og tilstrækkelige dokumentation til at træffe beslutning om at genindføre kontraindikationen for Omniscan. Styrelsen vurderede, at der var grundlag for at foretage yderligere undersøgelser, men ikke at der var grundlag for at ændre anbefalingerne vedrørende brugen af Omniscan.

EU's Bivirkningskomité nåede samme konklusion i juni 2006, hvor komitéen besluttede at foretage en undersøgelse af sikkerheden ved samtlige gadoliniumholdige MR-kontrastmidler.

Det er styrelsens vurdering, at den ikke havde mulighed for delvis suspension af markedsføringstilladelsen, for eksempel ved kun at suspendere brugen af Omniscan over for patienter med svært nedsat nyrefunktion. En markedsføringstilladelse kan ikke suspenderes eller tilbagekaldes delvist. Styrelsen har dog mulighed for at ændre en tilladelse, under forudsætning af, at der foreligger væsentlige nye faktuelle oplysninger og tilstrækkelig dokumentation, der kan begrunde denne afgørelse.

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. 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 beslutning. Lægemiddelstyrelsen fremhæver desuden, at der i oktober 2006 ikke var enighed i det faglige miljø om sammenhængen mellem Omniscan og NSF.

Ang. producentens udsendelse af information til relevante læger/hospitaler

Den 11. maj 2006 holdt styrelsen møde med producenten, og denne pålægges at indsende en ekstraordinær periodisk sikkerhedsopdateringsrapport inden 2. juni 2006. Desuden meddelte styrelsen, at den forventede, at producenten udsendte information til relevante læger/hospitalsafdelinger.

Den 31. maj 2006 modtog styrelsen et udkast til lægebrev fra producenten.

1. juni 2006 meddeler styrelsen virksomheden, at ordlyden af brevet kunne accepteres. Efter normal praksis havde styrelsen en klar forventning om, at brevet ville blive sendt ud i begyndelsen af juni 2006. Denne forventning blev understøttet af oplysninger i den ekstraordinære sikkerhedsopdateringsrapport, som styrelsen modtog den 7. juni 2006.

Den 3. august 2006 blev styrelsen – via henvendelse fra 2 læger - opmærksom på, at producenten ikke havde udsendt brevet som aftalt. Samme dag beder styrelsen igen producenten om at udsende informationen om den foreliggende problemstilling til samtlige relevante læger.

Den 8. august 2006 oplyste producenten, at brevet den 7. august 2006 var blevet sendt ud til 300 radiologer og 115 nefrologer. Det er styrelsens opfattelse, at indholdet af brevet afspejler den viden om problemstillingen vedrørende NSF, som forelå på det tidspunkt.

Lægemiddelstyrelsen beklager den mangelfulde opfølgning på udsendelsen af lægebrevet, uanset at det var helt usædvanligt, at virksomheden ikke udsendte brevet efter, at styrelsen havde accepteret brevet ordlyd den 1. juni 2006. Generelt er det styrelsens erfaring, at lægemiddelvirksomhederne udsender sådanne breve, når det er aftalt.

Ang. nye procedurer for lægemiddelstyrelsens information om sikkerhedsproblemer ved konkrete lægemidler

I kommentarerne redegøres for, hvorledes styrelsen i de senere år har ændret sine interne procedurer, således at der følges op på anmodninger om udsendelse af lægebrev.

Styrelsen vil fortsat benytte sin hjemmeside til at informere om eventuelle sikkerhedsproblemer og forholdsregler.

Ang. nye initiativer på bivirkningsområdet

Styrelsen har siden begyndelsen af 2009 gennemført en større omlægning og styrkelse af arbejdet med bivirkninger. Denne omlægning har taget afsæt i ministerens "Handlingsplan med indsatsområder og konkrete initiativer til forbedring af systemet for bivirkningsindberetninger, december 2008", og styrelsens egne overvejelser.

Ang. EU-regulering

Desuden redegør styrelsen for, hvorledes bivirkningsovervågningen inden for de seneste 10-15 år er blevet internationaliseret, således at stort set alle væsentlige bivirkningsspørgsmål drøftes i EU's Bivirkningskomité. Myndighederne i EU ser på de samlede internationale erfaringer og træffer ofte 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. Samarbejdet ventes yderligere styrket med ny EU-lovgivning om lægemiddelovervågning, som bl.a. vil omfatte krav om arbejdsdeling i forbindelse med evaluering af periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter og nye procedurer for sikkerhedsforanstaltninger for lægemidler god-

kendt i flere medlemsstater.

Ang. hensynet til nyrepatienterne og alternative behandlingsmuligheder

Styrelsen har under hele forløbet haft fokus på hensynet til nyrepatienternes sikkerhed, men understreger, at der i 2006-07 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.

Ang. gennemførte, besluttede og fremadrettede initiativer.

Styrelsen redegør for dens igangværende og fremtidige initiativer angående bivirkningsovervågningen.

Ang. bivirkningsovervågningen

Igangværende

- Styrelsens håndtering af bivirkninger er i samråd med Bivirkningsrådet blevet forbedret, bl.a. som led i ministerens bivirkningshandlingsplan.
- Bivirkningsarbejdet er blevet organiseret på en ny måde, og der er indført nye regler, som gør indberetning og opfølgning mere effektiv. Indberetningssystemet er blevet forenklet gennem bedre blanketter og en forbedret webservice
- Vurderingen af indberettede bivirkninger er blevet styrket med tilførsel af yderligere medicinsk ekspertise. Der er etableret et lægenetværk bestående af eksterne lægelige eksperter til støtte for styrelsens arbejde, herunder med vurdering af periodiske sikkerhedsopdateringer og årsagssammenhænge.
- Styrelsen er ved at tage et nyt og bedre IT-system i brug til registrering og håndtering af bivirkningsindberetninger. Systemet er et velafprøvet bivirkningssystem udviklet af den engelske lægemiddelmyndighed.
- Kommunikationen om 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 over for hospitalslæger, apotekspersonale og patienter
- Det internationale engagement i EU's Bivirkningskomité er styrket, idet styrelsen har fået et yderligere ekspertmedlem med i komitéen udover den nationale repræsentant
- Praksis omkring udsendelse af lægebrev (Dear Healthcare Professional Letter) er strammet op, således at Lægemiddelstyrelsen altid kontrollerer, at lægebrev bliver udsendt som aftalt med virksomhederne
- Hele styrelsen får inden for kort tid et helt nyt IT-system, til brug for digitalisering af alle interne arbejdsgange. IT-systemet vil bl.a. give grundlag for offentliggørelse af data, herunder om bivirkninger, således at offentligheden og de faglige miljøer får bedre muligheder for at anvende disse.

Fremtidige

- Yderligere opfølgning og kontrol af, at alle lægebrev udsendes inden for en nærmere aftalt tidsfrist. Lægemiddelstyrelsen foreslår i den forbindelse, at der etableres lovhjemmel til at påbyde virksomheder at

- udsende information til læger inden for en af styrelsen fastsat tidsfrist
- Udarbejdelse af en beredskabsplan for kommunikation på bivirkningsområdet, herunder etablering af velafprøvede kommunikationsveje til relevante aktører.
- Udarbejdelse af en plan for og gennemføre en gennemgang af tidligere nationale godkendelser på grundlag af en risikobaseret tilgang. Dette vil også omfatte variationsansøgninger om indikationsudvidelser og ophævelser af kontraindikationer.

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

- En fornyet systematisk gennemgang af de forskellige led i kvalitetssikringen af deres 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 styrelsen 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 styrelsen kan få indflydelse på anvendelsen af, fx til registerstudier eller andre undersøgelser og analyser, der kan understøtte en proaktiv tilgang til mulige lægemiddelproblemer.

Til kritikpunkt 3. Bidrag til besvarelse af folketings spørgsmål i februar 2009.

Advokat JRJ vurderer, at Lægemiddelstyrelsen har begået alvorlige fejl og forsømmelser ved at tilbageholde informationer fra ministeriet i styrelsens udtalelser til ministeriet – indhentet til brug for ministerens besvarelse af 2 folketings spørgsmål i februar 2009, spørgsmål nr. 256 og nr. S 1188.

Faktuelle oplysninger

I spørgsmål nr. 256 spørges om baggrunden for, at kontraindikationen for patienter med nedsat nyrefunktion blev fjernet i 1998, og om hvornår de øvrige EU-lande fjernede kontraindikationen.

I spørgsmål nr. S 1188 spørges om, hvorvidt ministeren ikke er enig i, at Lægemiddelstyrelsen har et stort medansvar for Omnican-skandalen, når den har godkendt behandlinger, hvor man anvender 3 gange så store doser, som den, der indgår i en standardbehandling.

Advokat JRJ's vurdering

Advokaten vurderer, at Lægemiddelstyrelsen har begået alvorlige fejl og forsømmelser i de bidrag til brug for ministerens besvarelse af folketings spørgs-

mål nr. S 1188 og nr. 256, som angik fjernelsen af kontraindikationen og fastsættelse af dosis for svært nyresyge. Styrelsen fremsendte de 2 bidrag til ministeriet henholdsvis den 16. og den 26. februar 2009.

Advokaten finder, at flere formuleringer i styrelsen bidrag er stærkt misvisende, idet en intern mail af 12. februar 2009 indeholder nye oplysninger, som ikke indgår i bidragene. Advokaten fremhæver, at når embedsmænd skal levere bidrag til en ministers besvarelse af spørgsmål fra Folketinget skal svarene ikke blot være sandfærdige, men også retvisende.

Til spørgsmål nr. 256. I styrelsens udtalelse til nr. 256 fra den 26. februar 2009 nævner styrelsen ikke, at den allerede den 12. februar 2009 har opdaget, at ansøgningen om ophævelse af kontraindikationen i 1997-98 ikke blev behandlet fagligt korrekt. Samtidig henviser styrelsen til den ekspertrapport, der var vedlagt ansøgningen, til trods for at styrelsen ifølge ovennævnte interne mail ikke foretog en faglig vurdering af rapporten. Desuden indeholder udtalelsen ikke oplysning om, på hvilke betingelser kontraindikationen blev fjernet i de øvrige EU-lande, selv om disse oplysninger forelå internt i styrelsen. Da ministeren i sit svar gengav styrelsens udtalelse ordret, er det advokatens vurdering, at besvarelsen ikke var fyldestgørende, og at den ikke viste den viden om forløbet, som styrelsen havde.

Til spørgsmål S 1188. I styrelsens udtalelse til S 1188 fra den 16. februar 2009 nævner styrelsen heller ikke, at den allerede den 12. februar 2009 havde opdaget, at der ikke blev foretaget en faglig vurdering af ansøgningen om ophævelse af kontraindikationen. Tilsvarende henvises til ekspertrapporten. Da ministerens svar var baseret på styrelsens udtalelse, er det advokatens vurdering, at denne besvarelse heller ikke var fyldestgørende, og heller ikke afspejlede den viden om forløbet, som styrelsen havde.

Om medarbejdernes ansvar

Ovennævnte kritik fører til, at advokaten vurderer, at der er grundlag for at rejse sag om ansættelsesretligt ansvar mod 3 af Lægemiddelstyrelsens medarbejdere.

Da ingen ansatte har haft mulighed for at udtale sig i forbindelse med rapportens udarbejdelse (et krav i kommissoriet) anbefaler advokaten, at der gennemføres en høringsproces i forhold til de pågældende 3 medarbejdere, inden der tages stilling til det videre forløb om evt. ansættelsesretlige sanktioner.

Lægemiddelstyrelsens høringssvar

Ang. fejl og forsømmelser

Styrelsen afviser kritikken. Samlet set er det styrelsens opfattelse, at den manglende specifikke stillingtagen til kontraindikationen under sagsbehandlingen i 1998 var velkendt. Styrelsen mener, at den har bidraget korrekt og konsist til svarene på spørgsmålene.

Lægemiddelstyrelsen fremhæver bl.a. følgende:

Ang. spørgsmålet om ny viden

Det afvises, at styrelsen fra mailen af 12. februar 2009 var kommet i besiddelse af væsentlig ny viden:

Den mangelfulde sagsbehandling af fjernelsen af kontraindikationen var allerede kendt og oplysning herom offentliggjort i marts 2008 i Omniscanrederegørelsen. Dette var desuden offentliggjort i svar på folketingssspørgsmål nr. 316 fra april 2008, at der var begået sagsbehandlingsfejl i forbindelse med fjernelsen af kontraindikationen. Her henvises til følgende formuleringer, der også er medtaget i det endelige svar: "... Endelig fremgår det..... 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".

Der var således ikke tale om, at den fejlagtige sagsbehandling først gik op for styrelsen ved mailen af 12. februar 2009. Styrelsen finder, at det også fremgår af selve mailteksten, at det ikke var ny viden, at sagen ikke var blevet sagsbehandlet korrekt: – "[..]hvor vi hidtil ikke rigtig kunne se, hvad det var der gik galt. Det kan jeg nu efter at have læst ...".

Ang. bidrag til svar på spørgsmål nr. 256

Styrelsen opfattede spørgsmålet som et ønske om at få nærmere beskrevet, hvilken dokumentation virksomheden havde fremlagt som baggrund for ansøgningen om ophævelse af kontraindikationen. Der blev ikke efterspurgt en stillingtagen til styrelsens sagsbehandling.

Ang. faglig vurdering af ekspertrapporten

Der blev foretaget en faglig vurdering af ekspertrapporten, og at det derfor var relevant at henvise til den i bidraget til besvarelse.

Ang. betingelser for fjernelsen af kontraindikationen i de øvrige 26 EU-lande.

Styrelsen finder, at der ud fra en ordlydsfortolkning er svaret korrekt på spørgsmålet "Ministeren bedes endvidere oplyse, hvornår de øvrige EU lande fjernede kontraindikationen", 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 medgiver, at denne oversigt kunne have været oversendt til ministeriet som supplerende information i tilknytning til spørgsmålet.

Kammeradvokatens vurdering

Kammeradvokaten har som anført ovenfor vurderet spørgsmålet om eventuelle ansættelsesretlige sanktioner begrundet i styrelsens bidrag til besvarelse af spørgsmål nr. S 1188 og nr. 256.

Som forudsætning for denne vurdering har Kammeradvokaten taget stilling til indholdet af Lægemiddelstyrelsens bidrag. Det er Kammeradvokatens indstilling, at der ikke er tilvejebragt det fornødne grundlag for at konkludere, at Lægemiddelstyrelsens bidrag til besvarelsen af de to folketingssspørgsmål ikke var fyldestgørende. Denne indstilling foreligger, allerede fordi det ikke kan lægges til grund, at Lægemiddelstyrelsen som følge af indholdet af den interne e-mail af 12. februar 2009 havde erhvervet væsentlig ny og sikker viden om årsagen

til, at kontraindikationen for anvendelse af Omniscan for nyrepatienter blev fjernet i 1998.

Ud fra den præmis finder Kammeradvokaten ikke, at der er grundlag for at statuere et ansættelsesretligt ansvar over for de pågældende 3 medarbejdere.

Kammeradvokaten gør i den forbindelse opmærksom på, at Lægemiddelstyrelsens retningslinjer for besvarelse af folketingssspørgsmål ikke tager tilstrækkelig højde for nødvendigheden af, at en besvarelse skal være fyldestgørende i den samlede kontekst. I tilknytning hertil indstiller Kammeradvokaten, at ministeriet i en påtale til styrelsen understreger vigtigheden, at styrelsens retningslinjer understøtter, at bidrag til besvarelser af folketingssspørgsmål har fokus på, hvilke oplysninger, der faktisk efterspørges.

Ministeriets vurdering

Ministeriet har foretaget en vurdering af det samlede forløb af sagen, og finder anledning til at påtale de konstaterede fejl i Lægemiddelstyrelsens sagsbehandling. Denne påtale danner grundlag for de initiativer, som styrelsen anmodes om at iværksætte med hensyn til en række organisatoriske forhold i styrelsen.

Ministeriets vurdering er foretaget på baggrund af undersøgelsesrapporten og styrelsens bemærkninger. Med hensyn til kritikpunkt 3, har ministeriet taget Kammeradvokatens indstilling om de ansættelsesretlige konsekvenser til efterretning.

For så vidt angår Kammeradvokatens ovennævnte vurdering af Lægemiddelstyrelsens retningslinjer for besvarelse af folketingssspørgsmål, følger ministeriet Kammeradvokatens indstilling om at påtale behovet for en revision af styrelsens retningslinjer for besvarelse af folketingssspørgsmål.

Generelle bemærkninger

Ministeriet finder, at sagen om markedsføringen af Omniscan og de indtrufne patientskader er blevet tilbunds gående undersøgt og vurderet.

Med hensyn til den rejste kritik af Lægemiddelstyrelsen i JRJ's undersøgelse konstaterer ministeriet med tilfredshed, at styrelsen løbende har taget initiativer til forbedring af lægemiddelsikkerheden, og at styrelsen også vil bruge kritikken til yderligere at mindske risikoen for lægemiddelskader.

Ministeriet vil i den kommende tid være i tæt dialog med styrelsen og arbejde for optimal opfølgning på denne sag. Med opfølgningen vil ministeriet tilstræbe, at tilliden til Lægemiddelstyrelsens faglige virksomhed opretholdes hos alle styrelsens interessenter og samarbejdspartnere.

I opfølgningen vil ministeriet lægge vægt på, at der fortsat gennemføres initiativer målrettet områder, hvor sagen har vist svagheder og mangler.

Til kritikpunkt 1. Alvorlige fejl og forsømmelser ved fjernelse af kontraindikationen for svært nyresyge

Lægemiddelstyrelsen har erkendt, at styrelsen har begået flere fejl og forsømmelser ved sagsbehandlingen i forbindelse med fjernelsen af kontraindikationen "svær nyreinsufficiens" i marts 1998. Styrelsen har erkendt, at fejlene tilsammen udgør en alvorlig fejl fra styrelsens side i forbindelse med styrelsens behandling af ansøgning om ændringer i markedsføringstilladelsen i 1997-98.

Regelgrundlag

I hele markedsføringsperioden for Omniscan har det været et krav, at indehaveren af en markedsføringstilladelse, udstedt af Lægemiddelstyrelsen, skal ansøge om styrelsens tilladelse til enhver ændring i produktresuméet og de dokumenter, der ligger til grund for markedsføringstilladelsen (variationsansøgning). En ændring kan have lige stor sikkerhedsmæssig betydning som selve godkendelsen. Ved den første godkendelse – og ved enhver efterfølgende ændring i markedsføringstilladelsen til et lægemiddel - er det styrelsens ansvar at vurdere forholdet mellem lægemidlets fordele og risici. Ved afvejningen vurderes lægemidlets positive terapeutiske virkninger i forhold til risici ved dets kvalitet, sikkerhed og virkning. En tilladelse må kun meddeles, hvis styrelsen vurderer, at forholdet er gunstigt. Vurderes forholdet ikke at være gunstigt for en eller flere patientgrupper må anvendelse til disse ikke tillades.

Vurdering

Ministeriet konstaterer, at Lægemiddelstyrelsen har erkendt, at styrelsen har begået flere fejl og forsømmelser ved sagsbehandlingen i forbindelse med fjernelse af kontraindikationen i 1998.

I den første markedsføringstilladelse fra januar 1994 var Omniscan kontraindiceret til 3 patientgrupper med henholdsvis overfølsomhed, nyrefunktionsnedsættelse og alder under 18 år. Da Omniscan således primært var vurderet som ugunstigt for disse patientgrupper, finder ministeriet, at styrelsen som ansvarlig godkendelsesmyndighed burde udvise særlig agtpågivenhed ved enhver efterfølgende lempelse i lægemidlets anvendelse til disse grupper.

På den baggrund er ministeriet enig med advokaten og Lægemiddelstyrelsen i, at det er en alvorlig fejl og forsømmelse, da styrelsen i marts 1998 tillader helt at fjerne kontraindikationen for nyresyge (i juli 1994 ændret til "svær nyreinsufficiens") uden specifikt at vurdere doseringen til denne patientgruppe.

I forlængelse heraf kan ministeriet tilslutte sig advokatens bemærkninger om det bemærkelsesværdige i, at styrelsen efterfølgende fastsætter en lavere normaldosering for anvendelse af Omniscan (0,1 mmol/kg legemsvægt) til børn under 6 måneder i august 1999 – uden der at være opmærksom på normaldosering til svært nyresyge. Når det er lægefaglig viden, at nyrefunktionen hos børn under 6 måneder kan sammenlignes med svær nyreinsufficiens hos voksne, burde styrelsen efter ministeriets opfattelse ved sagsbehandlingen af variationsansøgningen om anvendelse til børn under 6 måneder også have haft agtpågivenhed i forhold til doseringen til svært nyresyge, som blev godkendt året før.

Da styrelsen ifølge de foreliggende data (heller) ikke har vurderet dosis for svært nyresyge i 1999, har styrelsen ikke udvist den fornødne agtpågivenhed

og faglige omhu i forhold til svært nyresyge - hverken i 1998 eller ved behandlingen af variationsansøgningen i 1999.

Det er ministeriets opfattelse, at styrelsens interne instruks for sagsbehandlingen af ændringer af markedsføringstilladelser har været mangelfuld. Der har manglet en instruks om, at styrelsen/votøren ved enhver ansøgning om ændring i en markedsføringstilladelse har pligt til at vurdere den ansøgte ændring i forhold til produktresuméets samlede indhold. Dette er netop baggrunden for kravet om, at styrelsen skal godkende hver eneste ændring af produktresuméer.

Endvidere har manglet en instruks om at udvise særlig agtpågivenhed/forsigtighed ved lempelser i forhold til gældende kontraindikationer.

Til kritikpunkt 2. Handlet forsømmeligt i forløbet fra bivirkningsindberetningerne i marts/maj 2006 frem til producentens udsendelse af et forklarende brev til sundhedsprofessionelle i august 2006.

Lægemiddelstyrelsen anfører at være enig i, at styrelsen ikke fulgte op på sin aftale med producenten om, at denne skulle udsende et lægebrev med forklaring om mistanken om NSF ved brug af Omniscan til nyresyge.

Angående Lægemiddelstyrelsens sagsbehandling i øvrigt i perioden marts til august 2006 noterer styrelsen sig, at en vurdering af styrelsens handlemåder beror på et skøn.

Regelgrundlag

Når Lægemiddelstyrelsen har godkendt et lægemiddel til markedsføring, har styrelsen efter lægemiddellovgivningen en central opgave i den samlede overvågning af lægemidlets sikkerhed. Den skal foregå i et tæt samarbejde med lægemiddelproducenter, sundhedsprofessionelle, patienter og de europæiske lægemiddelmyndigheder og – institutioner. Fra virksomhederne modtager styrelsen bivirkningsindberetninger og periodiske rapporter med sikkerhedsopdateringer. Læger har pligt til at indberette visse lægemiddelbivirkninger til styrelsen, ligesom læger, andre sundhedsprofessionelle og patienter frivilligt kan indberette bivirkninger.

Lægemiddelstyrelsens hovedopgaver i overvågningen omfatter, foruden en pligtmæssig registrering af indberettede bivirkninger, en løbende overvågning af det enkelte lægemiddels sikkerhedsprofil. Styrelsen kan som led i overvågningen videregive alle oplysninger om indberettede bivirkninger til Det europæiske Lægemiddelagentur, Europa-Kommissionen, lægemiddelmyndigheder i de andre EU/EØS-lande og indehaveren af markedsføringstilladelsen. Styrelsen kan desuden anmode en producent om at offentliggøre nye oplysninger af betydning for afvejningen af forholdet mellem et lægemiddels fordele og risici. Sådant offentliggørelse må ikke ske uden forudgående eller samtidig underretning af styrelsen.

Vurdering

Til overvågningen generelt kan ministeriet bemærke, at intensiteten i overvågningen og styrelsens handlemåder naturligvis er knyttet til det enkelte lægemiddels risikoprofil. Jo større sikkerhedsrisiko ved et lægemiddel, jo mere skærpet sikkerhedsovervågning må etableres.

Ministeriet finder således, ligesom advokaten og Lægemiddelstyrelsen, at det må bero på en skønsmæssig vurdering, om styrelsen har handlet forsømmeligt i forhold til de modtagne bivirkningsindberetninger om Omniscan i marts-maj 2006.

Med hensyn til udsendelsen af lægebrevet, er det ministeriets opfattelse, at producenten burde have udsendt det umiddelbart efter, at styrelsen den 1. juni 2006 havde godkendt indholdet. Da dette ikke skete, kan ministeriet tilslutte sig styrelsens egen vurdering af, at den ikke burde have ventet med opfølgningen helt frem til den 3. august 2006. Som opfølgning på dette forhold foreslås indført en ny lovhjemmel til styrelsen, jf. nedenfor under den faglige opfølgning.

For så vidt angår styrelsens øvrige sagsbehandling af bivirkningsindberetningerne i den pågældende periode, har ministeriet vurderet, hvilke administrative aktiviteter styrelsen har foretaget i forhold til producenten og i forhold til underretning af andre. Ministeriet har endvidere vurderet tidspunkterne for de enkelte sagsskridt.

I vurderingen har ministeriet taget udgangspunkt i, at der i perioden marts til august 2006 globalt var videnskabelig usikkerhed om følgerne af NSF, herunder dens årsag og karakter.

På det grundlag er det ministeriets vurdering, at styrelsen ikke har handlet forsømmeligt i denne periode. Det vurderes, at styrelsen uden tidsmæssig forsømmelse har taget kontakt til producenten, og de relevante læger blev – med en mindre forsinkelse – underrettet om den nye mistanke om bivirkninger i forhold til svært nyresyge.

Ministeriet konstaterer heller ikke forsømmelser ved styrelsens øvrige overvågningsaktiviteter i perioden, idet styrelsen - inden for rimelig tid – formidlede relevant information på sin egen hjemmeside, til lægemiddelmyndighederne i de andre lande og til EU's Bivirkningskomité.

Til kritikpunkt 3. Alvorlige fejl og forsømmelser ved at tilbageholde informationer fra ministeriet i styrelsens udtalelser til ministeriet – indhentet til brug for ministerens besvarelse af 2 folketingssspørgsmål i februar 2009, spørgsmål nr. 256 og nr. S 1188.

Lægemiddelstyrelsen afviser kritikken. Styrelsen finder, at den manglende stillingtagen til kontraindikationen ved sagsbehandlingen var velkendt, og at styrelsen derfor har bidraget korrekt og koncist til besvarelsen af de 2 spørgsmål.

Regelgrundlag

Ved enhver besvarelse af folketingssspørgsmål vurderes svaret i forhold til reglen i § 5, stk. 2, i ministeransvarsloven om, at en minister ikke må give Folketinget urigtige eller vildledende oplysninger, eller fortie oplysninger af væsentlig betydning for tingets bedømmelse af den pågældende sag. Endvidere vurderes svaret i forhold til eventuel relevant lovgivning om det pågældende spørgsmål og svar.

Denne vurdering skal ikke kun foretages af ministeriet, men også af de af ministeriets styrelser, der anmodes om fagligt bidrag til besvarelsen.

Ved udarbejdelse af udkast til svar til Folketinget anvendes samme arbejdsdeling mellem departementet og ministeriets styrelser, som ved sagsbehandlingen i andre sager. I det omfang spørgsmålet forudsætter inddragelse af sundhedsvidenskabelig, herunder lægemiddelvidenskabelig, ekspertise indhentes en udtalelse fra den relevante styrelse. Afhængig af spørgsmålets indhold, udformes svaret herefter alene med hel eller delvis henvisning til den faglige udtalelse, eller også justeres og suppleres det med oplysninger fra departementet.

Denne fremgangsmåde er i overensstemmelse med forvaltningsretten, hvorefter ministeriet kun i begrænset omfang kan efterprøve teknisk kyndige vurderinger fra ansatte med særlige sag- og /eller fagkundskab, som ministeriet ikke selv råder over.

Kammeradvokatens vurdering

Kammeradvokaten har som anført ovenfor vurderet spørgsmålet om eventuelle ansættelsesretlige sanktioner begrundet i styrelsens bidrag til besvarelse af spørgsmål nr. S 1188 og nr. 256.

Som forudsætning for denne vurdering har Kammeradvokaten taget stilling til indholdet af Lægemiddelstyrelsens bidrag. Det er Kammeradvokatens indstilling, at der ikke er tilvejebragt det fornødne grundlag for at konkludere, at Lægemiddelstyrelsens bidrag til besvarelsen af de to folketingsspørgsmål ikke var fyldestgørende. Denne indstilling foreligger, allerede fordi det ikke kan lægges til grund, at Lægemiddelstyrelsen som følge af indholdet af den interne e-mail af 12. februar 2009 havde erhvervet væsentlig ny og sikker viden om årsagen til, at kontraindikationen for anvendelse af Omnican for nyrepatienter blev fjernet i 1998.

Ud fra den præmis finder Kammeradvokaten ikke, at der er grundlag for at statuere et ansættelsesretligt ansvar over for de pågældende 3 medarbejdere.

Ministeriet har taget Kammeradvokatens indstilling til efterretning.

Faglig opfølgning

Ministeriet kan tilslutte sig, at Lægemiddelstyrelsen fortsætter iværksættelse og gennemførelse af alle ovennævnte opfølgende initiativer, som styrelsen har redegjort for i sit høringsvar af 1. december 2010.

I forhold til ændringer i markedsføringstilladelser finder ministeriet det tilfredsstillende, at styrelsen gennem årene har ændret sine processer for behandling af variationsansøgninger. Styrelsen har i interne instrukser mv. konstant fokus på kvalitetssikring og har foretaget opstramninger for at tilrettelægge processerne så optimalt som muligt. Det gælder bl.a. krav om, at fjernelse af kontraindikationer som udgangspunkt skal anses som en indikationsudvidelse og dermed forelægges Registreringsnævnet.

Tilsvarende kan ministeriet tilslutte sig den store omlægning af lægemiddelovervågningen med mange konkrete tiltag, som styrelsen er i gang med at gennemføre.

Særskilt har ministeriet bemærket, at styrelsen har ændret sine interne procedurer til opfølgning på de såkaldte lægebrev. I relation hertil har ministeriet imødekommet styrelsens forslag om at søge indført en ny lovhjemmel for styrelsen til at pålægge lægemiddelproducenter at udsende information om deres produkters sikkerhedsprofil. Forslaget er indeholdt i forslag til ændring af lægemiddeloven, der er fremsat i januar d.å.

Til yderligere opfølgning på Omniscan-sagen skal ministeriet anmode Lægemiddelstyrelsen om at iværksætte følgende initiativer:

1. Ekstern kvalitetsvurdering af Lægemiddelstyrelsens sagsbehandling af variationsansøgninger.

Styrelsen anmodes om at foranledige gennemført en ekstern vurdering af sagsbehandlingen af variationsansøgninger.

Kvalitetsvurderingen skal bl.a. omfatte:

- En vurdering af, om de gældende processer kan optimeres yderligere, og i bekræftende fald forslag til kvalitetsudvikling og ressourceudnyttelse og
- En vurdering af, om styrelsens egenkontrol af processerne kan optimeres yderligere, og i bekræftende fald forslag hertil.

Ministeriet finder det væsentligt at forebygge fremtidige forsømmelser ved vurderingen af variationsansøgninger og vil især indskærpe styrelsens forpligtelse til at foretage en samlet vurdering af et lægemiddels produktresumé ved behandlingen af enhver ansøgning om ændring i en markedsføringstilladelse.

2. Bidrag til ministerens handlingsplan om en styrket dansk lægemiddelovervågning

Styrelsen anmodes om - i samarbejde med Bivirkningsrådet - at medvirke ved udarbejdelsen af indsatsområder og konkrete initiativer i en ny handlingsplan for en styrket dansk lægemiddelovervågning.

Flere af Lægemiddelstyrelsens aktiviteter til en forbedret lægemiddelovervågning er elementer i ministerens Handlingsplan til forbedring af systemet for bivirkningsindberetninger fra januar 2009.

Ministeren vil i foråret 2011, bl.a. med udgangspunkt i Omniscan-sagen, udbygge og styrke denne handlingsplan.

Ligesom den igangværende handlingsplan forventes den nye plan at blive udarbejdet af en bred kreds af repræsentanter fra sundhedsfaglige foreninger,

patientorganisationer, lægemiddelvirksomheder, Lægemiddelstyrelsen, Bivirkningsrådet og ministeriet.

Fokusområder i planen vil bl.a. være en styrkelse af Lægemiddelstyrelsens udnyttelse af indberettede bivirkningsdata.

3. Analyse af Lægemiddelstyrelsens samarbejde med lægemiddelvirksomheder og de kliniske miljøer

Styrelsen anmodes om at gennemføre en analyse af styrelsens muligheder for samarbejde og kommunikation med lægemiddelvirksomheder og de kliniske miljøer om lægemidlers sikkerhed.

Ministeriet finder det væsentligt, at styrelsen søger at fremme indberetninger fra virksomheder og sundhedsprofessionelle om deres viden og iagttagelser, ligesom styrelsen selv må prioritere aktuelle udmeldinger om sikkerhedsspørgsmål.

4. Analyse af samarbejdet mellem Lægemiddelstyrelsens afdelinger for lægemiddelgodkendelse, forbrugersikkerhed og lægemiddelkontrol

Styrelsen anmodes om at vurdere behovet for at gennemføre ændringer i samarbejdet og kommunikationen mellem styrelsens centrale enheder for henholdsvis godkendelse, overvågning og kontrol af lægemidler.

Analysen skal bl.a. omfatte en vurdering af indholdet af interne instrukser om gensidig underretning og samarbejde om lægemidlers sikkerhed.

5. Revision af Lægemiddelstyrelsens retningslinjer for levering af bidrag til ministeriet til besvarelse af folketingsspørgsmål

Med baggrund i Kammeradvokatens indstilling om en påtale over for Lægemiddelstyrelsen, anmodes styrelsen om at revidere styrelsens retningslinjer for bidrag til folketingsspørgsmål. Ministeriet finder det påkrævet, at styrelsen er opmærksom på, at retningslinjerne understøtter, at styrelsens bidrag har fokus på alle de oplysninger, der efterspørges i et konkret spørgsmål.

Anden opfølgning

I tilslutning til den faglige opfølgning skal ministeriet hermed meddele, at man ikke finder omtalen af Sundhedsudvalget i den interne e-mail af 25. februar 2009 for passende for en offentlig myndighed. Der henvises her til gengivet tekst s. 211 i JRJ's undersøgelsesrapport (ikke-anonymiseret udgave).

Ministeriet vil derfor anmode om, at det indskærpes over for styrelsens medarbejdere, at der i den interne kommunikation i styrelsen anvendes en tillidsvækkende sprogbrug, som ikke kan give anledning til misforståelser. Ministeri-

et finder det væsentligt, at Lægemiddelstyrelsen i både den interne og eksterne kommunikation anvender en sprogbrug, som er egnet til at bevare tilliden til styrelsen som myndighed.

Den samlede opfølgning

Ministeriet skal anmode om, at Lægemiddelstyrelsen holder ministeriet underrettet om gennemførelsen af ovennævnte initiativer og resultaterne heraf. En kort status bedes indsendt til ministeriet pr. 1. juli 2011 og pr. 1. januar 2012.

Med venlig hilsen

Bertel Haarder /

Vagn Nielsen



Til: Departementet
Fra Programmet Kvalitet og Samarbejde
Kopi til:

NOTAT

LMST2011020330

Kommissorium for programmet ”Kvalitet og samarbejde”4. marts 2011
CHD

Lægemedelstyrelsens chefgruppe har på et ekstraordinært chefmøde den 2. februar 2011 besluttet at etablere et program uden for den daglige driftsorganisation, der skal udgøre den samlede organisatoriske ramme for de initiativer, der omfatter den faglige opfølgning på Omniscan-sagen og yderligere initiativer på bivirkningsområdet.

I Lægemedelstyrelsens høringssvar af 1. december 2010 til advokatundersøgelsen vedrørende Omniscan-sagen, tilkendegav Lægemedelstyrelsen, at man allerede havde taget og ville iværksætte yderligere tiltag for yderligere at øge kvalitet, overvågning og samarbejde i styrelsen.

Indenrigs- og Sundhedsministeriet har i brev af 1. februar 2011 til Lægemedelstyrelsen tilsluttet sig disse initiativer, samt anmodet Lægemedelstyrelsen om at iværksætte supplerende initiativer.

Indenrigs- og Sundhedsministeriet har endvidere i brev af 14. februar 2011 til Lægemedelstyrelsen opregnet indsatsområderne i ministerens handlingsplan for en styrket lægemiddelovervågning 2011 - 2013 (”Bivirkningshandlingsplan II”).

Lægemedelstyrelsen skal desuden auditeres i maj 2011 som en del af BEMA II¹, og Lægemedelstyrelsen ønsker at opnå størst mulig effekt af denne indsats og resultaterne af audit. Nogle af projekterne i dette program vil derfor blive planlagt således, at resultaterne fra BEMA II kan inddrages.

¹ *Benchmarking of European Medicines Agencies (BEMA), er en gensidig audit af alle europæiske lægemiddelagenturer inklusive EMA, Det europæiske Lægemedelagentur. Formålet er at identificere og dele ”best practice” mellem de europæiske lægemiddelstyrelser. BEMA kører pt i en 3 årig cyklus, og anden runde er ved at være gennemført. BEMA er baseret på en omfattende selvevaluering, der ved en audit af 4 dages varighed verificeres af tre inspektører fra andre lægemiddelstyrelser op mod en fastlagt BEMA standard, der bedømmer resultaterne på de forskellige områder på en 1-5 skala, hvor 5 er ”best-in-class”*

Chefgruppen har udpeget en programchef, der bistås af et programsekretariat bestående af 3 AC-medarbejdere, til at forestå programmet. Desuden har chefgruppen udpeget ansvarlige for de forskellige projekter i programmet. Projekterne er beskrevet i det følgende.

En status for programmets fremdrift vil blive indsendt til ministeriet ultimo juni 2011 og ultimo december 2011.

1. Ekstern kvalitetsvurdering af Lægemedelstyrelsens sagsbehandling af variationsansøgninger

Formål og beskrivelse:

Der gennemføres en ekstern kvalitetsvurdering af Lægemedelgodkendelses sagsbehandling af variationsansøgninger. Kvalitetsvurderingen skal blandt andet omfatte:

- En vurdering af, om de gældende processer kan optimeres yderligere, og i bekræftende fald forslag til kvalitetsudvikling og ressourcudnyttelse og
- En vurdering af, om styrelsens egenkontrol af processerne kan optimeres yderligere, og i bekræftende fald forslag hertil.

Praksisændringer siden 1998

(Uddrag fra Lægemedelstyrelsens høringsvar af 1. december 2010)

I dag er en række forhold omkring Lægemedelstyrelsens 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 vurderinger læses igennem og kvalitetssikres af en af Lægemedelstyrelsens overlæger.*
- *Alle uoverensstemmende synspunkter mellem koordinatorene, eksterne assessorer, Registreringsnævnets og godkendelsesafdelingens interne læger håndteres, således at eventuelle uenigheder afklares og om nødvendigt tages sagen op i afdelingsledelsen i Lægemedelgodkendelse.*
- *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 Lægemedelgodkendelse. 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.

Tidsplan:

En projektbeskrivelse og tidsplan vil være udarbejdet senest ultimo juni, således at relevante resultater fra BEMA II i maj kan inddrages.

Projektet gennemføres senest ultimo september 2011.

2. Gennemgang af tidligere nationale godkendelser ud fra en risikobaseret tilgang

Formål og beskrivelse:

Der udarbejdes en plan for og gennemføres en gennemgang af tidligere nationale godkendelser ud fra en risikobaseret tilgang. Gennemgangen vil omfatte variationsansøgninger om indikationsudvidelser og ophævelser af kontraindikationer i tidsperioder, der nærmere skal afklares.

Den risikobaserede tilgang drøftes med Registreringsnævnet og international ekspertise med erfaring indenfor myndighedsgodkendelse af lægemidler. Den risikobaserede tilgang forelægges endvidere for Bivirkningsrådet inden udvælgelsen af tidligere nationale godkendelser foretages.

Tidsplan:

Den risikobaserede tilgang afklares senest medio maj 2011.
En projektbeskrivelse og tidsplan vil være udarbejdet medio juni 2011.
Projektet gennemføres i løbet af 2011.

3. Gennemgang af kvalitetssikring af afgørelser om godkendelse af lægemidler

Formål og beskrivelse:

Der gennemføres en fornyet systematisk gennemgang af de forskellige led i kvalitetssikringen af afgørelserne i sager om nye godkendelser, herunder sikring af at Registreringsnævnet inddrages optimalt.

Tidsplan:

En projektbeskrivelse vil være udarbejdet senest ultimo marts 2011.
Gennemgangen suppleres med relevante resultater fra BEMA II i maj 2011.
Eventuelle ændringer i organiseringen af arbejdsprocesserne implementeres hurtigst muligt.

4. Initiativer på bivirkningsområdet

a) Bidrag til Bivirkningshandlingsplan II

Formål og beskrivelse:

Lægemiddelstyrelsen skal i samarbejde med Bivirkningsrådet medvirke ved udarbejdelsen af indsatsområder og konkrete initiativer i ministerens nye Bivirkningshandlingsplan II.

Ligesom den netop afsluttede bivirkningshandlingsplan I vil den nye plan involvere en bred kreds af repræsentanter fra sundhedsfaglige foreninger, pati-

entorganisationer, lægemiddelvirksomheder, Lægemiddelstyrelsen, Bivirkningsrådet og ministeriet. Fokusområder i planen vil bl.a. være en styrkelse af Lægemiddelstyrelsens udnyttelse af indberettede bivirkningsdata og fortsat forbedring af sikkerheden ved brug af lægemidler.

Tidsplan:

En projektbeskrivelse og tidsplan vil blive udarbejdet, når Bivirkningshandlingsplan II foreligger.

Bivirkningshandlingsplan II vil i henhold til ministeriets brev af 14. februar 2011 være endeligt udarbejdet i maj 2011.

Bemærkninger:

Bivirkningshandlingsplan II vil komme til at indeholde tidsfrister for gennemførelsen af enkelte aktiviteter i dette program. Initiativerne 4 b - 4 e og 5 i dette notat indgår som elementer i Bivirkningshandlingsplan II.

b) Regionsvise handlingsplaner for bivirkninger

Formål og beskrivelse

Styrelsen vil gennemføre en årligt tilbagevendende proces, hvor Lægemiddelstyrelsen og regionerne drøfter en handlingsplan for indberetning af bivirkninger, der for eksempel kan indeholde konkrete og detaljerede mål for regionernes arbejde med bivirkninger, herunder antallet af indberetninger fra de regionale, kliniske miljøer. Bivirkningsrådet vil blive inddraget i dette arbejde, ligesom de enkelte Regionsråd vil blive involveret.

Tidsplan:

En projektbeskrivelse og tidsplan vil blive udarbejdet, når Bivirkningshandlingsplan II foreligger.

Bivirkningshandlingsplan II vil i henhold til ministeriets brev af 14. februar 2011 være endeligt udarbejdet i maj 2011.

c) Beredskabsplan for kommunikation

Formål og beskrivelse:

Styrelsen udarbejder en beredskabsplan for kommunikation på bivirkningsområdet, herunder etablering af velafprøvede kommunikationsveje til relevante aktører. Dette vil ske i samråd med andre relevante myndigheder og andre interessenter.

Tidsplan:

En projektbeskrivelse og tidsplan vil blive udarbejdet, når Bivirkningshandlingsplan II foreligger.

Bivirkningshandlingsplan II vil i henhold til ministeriets brev af 14. februar 2011 være endeligt udarbejdet i maj 2011.

d) Ny procedurer vedrørende kontrol af udsendelse af Dear Healthcare Professionals Letters

Formål og beskrivelse:

Styrelsen har pr. februar 2011 gennemført nye procedurer for yderligere opfølgning og kontrol af alle Dear Healthcare Professional Letters, således at disse bliver udsendt inden for en nærmere aftalt tidsfrist. Der er taget initiativ fra departementets side til at etablere en særskilt lovhjemmel herfor.

Tidsplan:

Lovgivningen forventes gennemført i 2011. Opfølgningsproceduren i Lægemiddelstyrelsen er gennemført.

e) Forskning i Bivirkninger

Formål og beskrivelse:

Styrelsen vil afdække 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. Bivirkningsrådet vil blive inddraget i dette arbejde.

Lægemiddelstyrelsen er allerede i dag involveret i europæisk forskning på bivirkningsområdet ved deltagelse i forskningskonsortiet PROTECT, der finansieres af EU's 7. ramme-program. PROTECT har til formål at udvikle nye metoder til tidlig opsporing og vurdering af bivirkninger ved lægemidler.

Lægemiddelstyrelsen deltager aktivt i fire faglige arbejdsgrupper, der arbejder med: Udvikling og formidling af standardmetoder for gennemførelse af farmako-epidemiologiske studier (WP2), Udvikling af nye metoder til at opspore signaler om bivirkninger (WP3), Undersøgelse af nye ikke-afprøvede metoder til at indsamle data (WP4) og Identificering af metoder til vurdering af benefit/risk ved lægemidler (WP5).

Desuden har Det europæiske Lægemiddelagentur, EMA, taget initiativ til dannelse af et virtuelt netværk af europæiske epidemiologiske forskningscentre for herved at styrke forskningen på bivirkningsområdet. Lægemiddelstyrelsen er repræsenteret i styregruppen. Her er lige nu tilknyttet over 80 centre.

Tidsplan:

En projektbeskrivelse og tidsplan vil blive udarbejdet, når Bivirkningshandlingsplan II foreligger.

Bivirkningshandlingsplan II vil i henhold til ministeriets brev af 14. februar 2011 være endeligt udarbejdet i maj 2011.

5. Analyse af Lægemiddelstyrelsens samarbejde med lægemiddelvirksomhederne

Formål og beskrivelse:

Der gennemføres en analyse af styrelsens muligheder for samarbejde og kommunikation med lægemiddelvirksomhederne. Ministeriet finder det væsentligt, at styrelsen søger at fremme indberetninger fra virksomheder om deres viden og iagttagelser, ligesom styrelsen selv må prioritere aktuelle udmeldinger om sikkerhedsspørgsmål.

Tidsplan:

En projektbeskrivelse og tidsplan vil blive udarbejdet, når Bivirkningshandlingsplan II foreligger.

Bivirkningshandlingsplan II vil i henhold til ministeriets brev af 14. februar 2011 være endeligt udarbejdet i maj 2011.

6. Analyse af Lægemiddelstyrelsens samarbejde med de kliniske miljøer

Formål og beskrivelse:

Der gennemføres en analyse af styrelsens muligheder for samarbejde med de kliniske miljøer om lægemidlers sikkerhed. Ministeriet finder det væsentligt, at styrelsen søger at fremme indberetninger fra sundhedsprofessionelle om deres viden og iagttagelser, ligesom styrelsen selv må prioritere aktuelle udmeldinger om sikkerhedsspørgsmål. Analysen vil blandt andet omfatte det dilemma, der ofte opstår ved publicering af forskningsresultater i internationalt anerkendte tidsskrifter. Dilemmaet er, at den reviewproces, der understøtter forskningsmæssig kvalitet, ofte tager betydelig tid, og data i venteperioden normalt er fortrolige, modstykket til dette er, at myndighederne har behov for data om eventuelle risici for patientsikkerheden, så hurtigt som muligt, for at kunne reagere.

Tidsplan:

En projektbeskrivelse og tidsplan vil blive udarbejdet, når Bivirkningshandlingsplan II foreligger.

Bivirkningshandlingsplan II vil i henhold til ministeriets brev af 14. februar 2011 være endeligt udarbejdet i maj 2011.

7. Analyse af samarbejdet mellem Lægemiddelstyrelsens afdelinger for lægemiddelgodkendelse, forbrugersikkerhed og lægemiddelkontrol

Formål og beskrivelse:

Behovet for at gennemføre ændringer i samarbejdet og kommunikationen mellem styrelsens centrale enheder for henholdsvis godkendelse, overvågning og kontrol af lægemidler skal analyseres. Analysen skal bl.a. omfatte en vurdering af indhol-

det af interne instrukser om gensidig underretning og samarbejde om lægemidlers sikkerhed.

Tidsplan:

En projektbeskrivelse vil være udarbejdet ultimo marts 2011.

Analysen skal være gennemført inden udgangen af 2011, og vil også inddrage relevante resultater fra BEMA II.

8. Revision af Lægemiddelstyrelsens retningslinjer for levering af bidrag til ministeriet til besvarelse af folketingsspørgsmål

Beskrivelse:

Med baggrund i Kammeradvokatens indstilling om en påtale over for Lægemiddelstyrelsen, er styrelsen blevet anmodet om at revidere styrelsens retningslinjer for bidrag til folketingsspørgsmål. Ministeriet finder det påkrævet, at styrelsen er opmærksom på, at retningslinjerne understøtter, at styrelsens bidrag har fokus på alle de oplysninger, der efterspørges i et konkret spørgsmål.

Tidsplan: Et første udkast vil være forelagt for chefgruppen seneste medio marts 2011.

9. Retningslinier for sprogbrug i intern og ekstern kommunikation

Beskrivelse:

Lægemiddelstyrelsens sprogretningslinjer – *Vores sprog. Sådan skriver vi i Lægemiddelstyrelsen* – indeholder retningslinjer for og gode råd om Lægemiddelstyrelsens sprogbrug i breve og andre skriftlige fremstillinger. Retningslinjerne har fokus på, at Lægemiddelstyrelsens skriftlige kommunikation skal være moderne og forståelig for modtageren.

Retningslinjerne udbygges med et afsnit om tillidsvækkende og passende sprogbrug såvel internt som eksternt.

Lægemiddelstyrelsens sprogretningslinjer tager udgangspunkt i anerkendte sprogeksperters generelle råd og anbefalinger,² men er tilpasset Lægemiddelstyrelsens medarbejdersammensætning og rolle som faglig myndighed.

Tidsplan: Reviderede retningslinjer vil være forelagt for chefgruppen med henblik på vedtagelse senest ultimo marts 2011.

² Bl.a. Kirsten Rask: Fagsprog – vidensprog, Kaj Asmussen: Når du selv skal skrive det og Kirsten Rask: Skriv professionelt.



NOTAT

BEMA II i Lægemiddelstyrelsen

Dette notat forklarer hvad BEMA II ¹ er og gennemgår de væsentligste resultater af den gennemførte BEMA II Assessment i Lægemiddelstyrelsen d. 24. – 27. maj 2011.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget og kommenteret på assessorernes rapport og har returneret den til assessorerne d. 2. september 2011 med henblik på brug i den fælles europæiske BEMA-database i en anonymiseret version.

Det er grundlæggende en aftale mellem de europæiske lægemiddelagenturer for BEMA, at offentliggørelsen af resultaterne er anonymiseret, således at det enkelte agentur ikke kan identificeres. Årsagen til dette er, at formålet med BEMA er udvikling af 'best practice' og ikke en rangordning af de forskellige europæiske lægemiddelmyndigheder efter score.

Resultatet af BEMA II er, at Lægemiddelstyrelsen konsekvent ligger over det niveau, som betegnes som værende et godt stabilt formelt system (score 3,0). Styrelsen ligger fra score 3,5 og opetter på 79 % af målepunkterne.

Hvad er BEMA?

Gruppen af europæiske lægemiddeldirektører, Heads of Medicines (HMA) og det europæiske lægemiddelagentur, EMA, har i samarbejde etableret et frivilligt program for benchmarking mellem de europæiske lægemiddelagenturer.

Formålet med BEMA er at identificere styrker og Best Practices i de enkelte agenturer med henblik på at udvikle de regulatoriske systemer. Der er således ikke tale om audits med det hovedformål at finde afvigelser.

BEMA blev startet i 2004 og er bredt baseret på principperne i ISO 2004 og inkluderer fælles vurdering (selvevaluering og BEMA visits) af de enkelte agenturer efter fastlagte KPI'er (Key Performance Indicators) indenfor følgende hovedområder:

¹ Benchmarking of European Medicines Agencies

4. oktober 2011

Sagsnummer:
2011093197

- Organisation og ledelse
- Lægemiddelgodkendelse
- Bivirkningsovervågning
- Berøringsflader mellem lægemiddelgodkendelse, bivirkningsovervågning og kontrol og inspektionsopgaverne

Hvert BEMA besøg varer fire hele arbejdsdage og gennemføres af et assessor team på tre med en lead assessor og to assessorer, hvoraf den ene kan være under optræning.

BEMA har nu afsluttet to cykli (BEMA I, 2004 – 2006 og BEMA II, 2008 - 2011). Planlægning af BEMA III pågår og de enkelte KPI'er justeres for hver cyklus, så der tages hensyn til implementering af ny europæisk lovgivning, hvor der følgelig vælges særlige fokuspunkter. Ligeledes har der været gennemført træning for de enkelte landes BEMA assessorer.

Hvert deltagende agentur kan indstille lead assessor(er) eller assessor(er) til BEMA styregruppen. BEMA styregruppen accepterer eller afviser indstillingen baseret på, i hvor høj grad kandidaterne opfylder de fastlagte kriterier for BEMA assessorer.

Der gives score 1 – 5, hvor 1 er den laveste og 5 den højeste. 5 kan kun gives af BEMA styregruppen efter fuldendt cyklus og en samlet vurdering af hvilke agenturer, der er 'Best-in-class'. Således betragtes 4,5 som værende den højest opnåelige i forbindelse med en BEMA audit.

Score	Præstationsniveau
1	Ingen formel tilgang
2	Reaktiv tilgang
3	Godt stabilt formelt system
4	Løbende forbedring implementeret
5	Best-in-class performance

Udvalgte resultater af BEMA II

BEMA II spørgeskemaet er opdelt i fire hovedområder som angivet nedenfor. Af snittene angivet med *kursiv* angiver de overordnede krav til organisationen under de enkelte hovedområder.

Organisation og ledelse

Organisationsdelen forholder sig til den måde, målsætninger og mål fastsættes og offentliggøres, hvordan topledelsen udviser lederskab, måden hvorpå processer dokumenteres og ressourcer (økonomiske, menneskelige og infrastruktur) er tilgængelige og anvendes på en effektiv måde.

Menneskelige aspekter som kompetencer og moral dækkes, fordi de er vigtige for organisationen, mens dokumenterede procedurer tjener til at sikre overholdelse af tidsfrister og sikre sammenhæng, effektivitet og kvalitetskontrol.

Organisationen skal sikre en effektiv kommunikation med sine interessenter, så deres behov og forventninger er identificeret og oversat, hvor relevant, til organisatoriske krav, og feedback er givet.

Organisationen har en kontinuerlig, proaktiv og systematisk tilgang til at forstå, styre og kommunikere risici med henblik på opfyldelsen af mål.

Hensigtsmæssige, effektive foranstaltninger er på plads for at beskytte organisationen mod fysiske og sikkerhedstrusler.

Resultat

Gennemsnitligt scorede Lægemiddelstyrelsens højt i denne del af spørgeskemaet og løbende forbedringer var i stort omfang implementeret.

Områder, der blev specifikt nævnt af assessorerne, var det stærke lederskab og det, at styrelsen var meget klare på, hvem man er og hvordan man vil opfattes som virksomhed og styrelse.

Assessorerne fandt at processerne for fastlæggelse af strategier, mål og budgetter var gode.

Lægemiddelstyrelsen har stor fokus på motivering af medarbejderne og implementerer løbende tiltag på området i tæt dialog med medarbejderne. Tilfredshedsundersøgelser blandt eksterne interessenter viser stor tilfredshed med kommunikationsniveauet, hvilket yderligere suppleres af en høj grad af deltagelse i samarbejdet på tværs af EU.

Assessorerne anbefalede, at man fokuserer på i endnu højere grad at operationalisere brugen af habilitetserklæringer m.m., evt. som fast del af MUS konceptet. Ligeledes anbefales det at overveje at gennemføre jævnlige audits i organisationen i de områder, der i dag ikke er underlagt akkrediteringerne (DANAK).

Lægemiddelgodkendelse

Organisationen planlægger og afsætter tilstrækkelige ressourcer med videnskabelig og regulatorisk ekspertise til at udføre sine funktioner inden for de fastlagte tidsfrister. Assessorerne er kompetente og leverer assessments af høj kvalitet, og processer er på plads for kvalitetskontrol af udtalelser og rapporter. En robust og upartisk proces er på plads for at træffe afgørelser omkring ansøgninger.

Et veletableret videnskabeligt rådgivningsssystem er på plads for nationale og EU procedurer og organisationen er i stand til at rådgive EMA på et højt videnskabeligt niveau.

Medarbejderne besidder evnen til at udtænke, vurdere og rådgive om risikostyring i tæt samarbejde med andre kolleger indenfor bivirkningsområdet.

Effektiv og rettidig kommunikation er sikret mellem assessorer, inspektører og relevante OMCL'er.

Organisationen har kapacitet til at modtage, benytte og arkivere fuldt elektroniske ansøgninger og data ved brug af robuste IT systemer.

Resultat

Lægemiddelstyrelsens processer for markedsføringstilladelser, herunder behandling af variationsansøgninger, er veldokumenterede og bliver løbende forbedret. Der er fokus på optimal ressourceallokering af assessorer, og godkendelsesafdelingen vil løbende forbedre styringsværktøjerne, så deadlines ikke overskrides. Der er planlagt forbedringer vedr. konsistens med tidligere afgørelse samt opfølgning på beslutninger.

Der eksisterer en god og løbende forbedret proces for videnskabelig rådgivning som det dog er planlagt at forbedre yderligere ved at beskrive hvordan evt. uenigheder mellem assessor og det danske medlem af den videnskabelige rådgivningsarbejdsgruppe (SAWG) bør håndteres.

Processen for anmodning om inspektion eller kontrol anbefales udbygget og inkluderet en beskrivelse af snitfladen mellem assessorer, inspektører og laboratorium med hensyn til ansvarsfordeling.

Bivirkningsovervågning

Organisationen har et system til indsamling af bivirkningsindberetninger og har adgang til pålidelige metoder til detektering og vurdering. Organisation leverer konsekvent bivirkningsvurderinger af høj kvalitet indenfor deadlines.

Organisationen er i stand til at gennemføre koordinering af lovgivningsmæssige foranstaltninger og kommunikation på lægemiddelsikkerhedsområdet i hele EU.

Resultat

Bivirkningsområdet har løbende forbedret processer for bivirkningsindberetning og håndtering af disse, og der fokuseres meget på at køre informationskampagner overfor de eksterne interessenter, så viden øges.

Bivirkninger indberettes bl.a. via e-blanketter på hjemmesiden og registreres automatisk i Lægemiddelstyrelsens nye IT-system, Sentinel. Sentinel giver flere fordele i forhold til samarbejde med MHRA².

² Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – den britiske lægemiddelmyndighed

Der eksisterer et godt system til at anmode eller anbefale en bivirkningsinspektion på human området. På det veterinære område bør systemet udvides bl.a. med klare indikatorer for, hvad der igangsætter en inspektionsanmodning.

Rent kompetencemæssigt anbefalede assessorerne at fokusere yderligere på dokumentation af træning og uddannelse af assessorerne på både human og veterinærområdet.

Berøringsflader mellem lægemiddelgodkendelse, bivirkningsovervågning og kontrol og inspektionsopgaverne

Inspektoratet opretholder en effektiv kommunikation med:

- *assessorer med hensyn til inspektionsresultater - i særdeleshed omkring kritiske inspektionsresultater, som kan resultere i uønskede licenser eller andre lovgivningsmæssige foranstaltninger*
- *assessorerne vedrørende kliniske forsøg*
- *den kompetente myndigheds lægemiddelovervågnings enhed*
- *GMP kontrolmyndigheder*

Resultat

Inspektionsområdet er et godt struktureret og velkontrolleret område, der er underlagt akkreditering og derfor gennemgår eksterne audit med faste intervaller.

Specielt fremhæves samarbejdet og kommunikationen mellem GCP inspektørerne og sektionen for kliniske forsøg som værende potentielt Best-in Class.

Assessorer kan bestille/anbefale en inspektion via en portal, der henter oplysninger fra sagsbehandlingssystemet, lægemiddeldatabasen og kvalitetsstyringssystemet. Inspektørerne prioriterer inspektionerne efter risiko. Jævnliges fælles møder mellem assessorer og inspektører sikrer at fælles problemer drøftes, og der opnås enighed omkring, hvad der udløser en inspektion.

**Ekstern kvalitetsvurdering af Variationsområdet september 2011**

22. december 2011

Den 21. – 23. september 2011 blev gennemført en ekstern audit af variationsområdet i Lægemiddelstyrelsen. Audit'en er udført af en erfaren Lead assessor i det auditorkorps, der udfører BEMA-audit af lægemiddelmyndighederne i medlemslandene.

Audit'en har omfattet alle typer variationsager indenfor alle godkendelsesprocedurer og –roller vedr. lægemidler til mennesker.

Auditors rapport følger her:

DANISH MEDICINES AGENCY**INTRODUCTION**

An audit of the procedures supporting variation applications was undertaken in September 2011. The Directors of the Licensing Division are overall responsible for ensuring the processes are followed and adhered to for all variation applications received.

The audit was designed to assess the controls in place to manage the procedures from receipt of a variation application to its issuing of the authorisation documentation.

CONCLUSION

Taking into account the recommendations identified, the Senior Management can take reasonable assurance that the controls upon which the organisation relies to manage the variation applications received are suitably designed, consistently applied and effective.

SCOPE OF THE AUDIT (questions were based on the BEMA framework)

The objective of the audit was to evaluate the process of how the agency assesses variation applications. When planning the audit the following work areas to be interviewed were agreed:

Senior Director and Director of the Licensing Division
Workflow Department
Regulatory Unit
PharmaBiotech Division

Medicine & Toxicology Division

1 (1.4)	What procedures does the organisation have for taking fact-based and timely management decisions?	The Licensing Division has two Directors, seven Heads of Departments and three Senior Medical Officers; they have weekly management meetings with a standard agenda for the general business, statistics and performance issues each month. There are also weekly meetings which cover the steering and operational issues with the Heads of Departments, co-ordinators and the Work Flow manager, where they allocate slottime for applications which are on the waiting list to be completed and deal with operational questions.
2 (1.6)	How does management ensure that sufficient and effective human, financial and infrastructural resources are available to meet the objectives and targets it sets?	The organisation has since 2001 created the current Licensing Division. Prior to this the different stages of an application were spread across different divisions which created difficulty in prioritising targets and keeping to the deadlines. Since 2003 further improvements have been made with regard to the quality assurance of medical assessments. There are annual budget seminars where each division have input, stating their expectations for the coming year, any new tasks and what the resource impact might be. The Executive Management Team grants all positions in the budget rounds; this includes requests for new positions and consequences if the position is not granted. There are correctional rounds twice within the year to ensure the budget is on track. It is the department heads who decide the use of their human and financial resources. The work flow area has developed good processes for creating overviews, reports and statistics for the Directors who can assess the situation on a regular basis.
3 (2.1)	Describe how the organisation identifies the needs and expectations of different stakeholders' (other regulatory bodies, patients/public, healthcare professionals, animal owners, vets and consumers and industry) on a continual basis.	There are annual open meetings with industry and a standard questionnaire is issued for the evaluation of the results of these meetings. The agency identifies the stakeholders needs and expectations by communicating with them on a regular basis through the following: <ul style="list-style-type: none"> • The agency holds one day seminars • The agency provides a six month prognosis for the Industry • The agency encourage company meetings • The agency produce a Newsletter for Industry
4 (2.2)	Describe the extent to which the assessors contribute to the European regulatory system and how satisfactory co-operation is ensured with the EMA and other European competent authorities in regulatory and policy affairs	The agency contributes fully in the EU forum for all application types. The CEO is an active member of the HMA and assessors participate in CHMP, CVMP, the Head of the Regulatory Unit is a member of the task force for CMDh, CMDv is also attended and two members of staff attend the Quality Working Party. There are pre-meetings held to discuss the agenda points and wash-up meetings take place on return, a full report is written and kept on the intranet for all staff to access.
5 (2.3)	How does the organisation provide appropriate levels of transparency towards stakeholders?	There is an obligatory course for all new recruits on legal obligations under the FOI Act. The agency publishes declarations of interest from the advisory board, along with agendas and minutes of licensing meetings. There are statistics on timeline compliance which are published on the internet. The agency also publishes quality of applications, % pass/fail validation. There are public information brochures and they cover the activities of the agency.
6 (2.4)	Describe how the agency communicates regularly and effectively with stakeholders.	The Agency regularly conducts information campaigns on various topics, such as the importance of reporting side-effects. There are also regular meetings with stakeholders from industry and public interest organisations <ul style="list-style-type: none"> • There is an 'open line' for the Industry to directly contact the agency over any matter and this open line is manned constantly.

		<ul style="list-style-type: none"> • The agency has developed a new 'Response' Inbox has been implemented and all responses are dealt with through this inbox to ensure nothing is missed. • Information is posted on the agencies webpage and a box appears inviting feedback for the Industry. • The agency provides speakers at various conferences.
7 (3.1)	Describe the systems in place to ensure that risks to the functions, finance, reputation and business processes of the organisation are identified and effectively managed through internal risk management.	Internal risks are identified and managed at the daily coordination meeting and weekly executive group meetings. All staff members have access to the minutes of the weekly meetings and to any press related issues on the intranet. The agency has a contingency plan with a risk analysis for manning of functions in case of a pandemic situation or other general crisis in the society. In 2007 there was a backlog of National applications, the agency addressed this problem by informing Industry of the current status for each case, these applications were worked in a systematic way through a risk based approach and they were on the website for transparency to the Industry. Industry could check the website for an update and by quarter 1 in 2011 all the New applications were completed, still remaining are the National variations, but these are being worked on, although there is no set plan in place. The different departments deal with the backlog in different ways, each area access the backlog list on a daily basis, one work area takes the application which has been on the list the longest and the Pharm Division look at the substance or select those applications which are similar. The agency would benefit to have a plan in place to deal with this backlog within a project with timelines. Peer review meetings are held to ensure quality of medical assessment, for more difficult issues the Licensing Committee can make recommendations to the agency. There is a high level management SOP in place which defines the types of applications put before this committee, it remains the Senior Medical Officer or if a political issue the Management team who make the final decision on all applications.
8 (3.2)	What systems are in place for ensuring that staff within the organisation and its external advisors is free from conflicts of interest? How are conflicts of interest handled when assigning work to staff, including any external experts? How does the organisation make sure that the procedures are adhered to?	All employees must submit a declaration form for conflicts of interest upon their employment. The declaration form is sent to the employee requesting information on conflicts of interest with the letter of employment. Each year, all employees must reassess / update their declaration. It is the responsibility of the line manager to make sure that each employee has filled out the form and assesses the declaration of interest. The forms are archived in HR. External experts, doctors, and committee members also submit a declaration of interest form, these forms are updated annually and it is the responsibility of HR and the line manager to ensure this task is completed. If circumstances change throughout the year it is the responsibility of the individual person to inform the agency and update their form and inform the management and HR.
9 (3.3)	What systems are in place for reviewing the appropriateness of scientific/regulatory decision making? How does the organisation ensure the systems are implemented and adhered to?	For a new member of staff there is a 'buddy programme' in place to ensure they are trained to a high standard, they have a training plan but this is for a more general overview of the agency. Cross training within the divisions takes place to ensure a high level of knowledge is maintained. On receipt of a new application, the substance and type of application is considered and where possible, these are given to assessors who have previously dealt with similar types of applications for consistency. There are peer reviews meetings between assessors and weekly departmental meetings where applications are discussed and reviewed. There are management meetings to discuss specific issues and the Licensing Committee will provide advice if required. All information is held on the IT system Go Pro and is tracked.
10 (5.1)	Detail the authorisation activities carried out, by: - type of variation (scientific advice, risk management plans, follow-up measures, post-authorisation commitment	All types of variation applications are dealt with: <ul style="list-style-type: none"> • National IA, Type IB, Type II and Administrative • European where agency are RMS and CMS for Type IB and II.

11 (5.2)	Describe the process and the information used for resource planning for pre- and post-authorisation activities, both planning and reacting to unplanned changes in workload, and the connection to business planning, demand forecasts and the budget.	The business planning is cascaded down from the top management to each area and it is the responsibility of the Head of Team to inform their department of the targets and budget. This information is held on the intranet for the staff of the agency to access. The Workflow department is responsible for monitoring the production of the Licensing Division and they prepare the six monthly prognoses by producing overviews, reports and statistics. At the weekly steering and operational meetings with the heads of assessors and co-ordinators the allocation of 'slottimes' is discussed and all operational questions considered which includes unplanned changes to the workload. There is a co-ordinator for each case who is the responsible person to maintain the targets and ensure the case proceeds this is done by the use of the team allocation report or for EU applications the routing slip which highlights the close clock deadline. Each area complete cross training within their departments to allow for unplanned absences. All applications are tracked in Go Pro.
12 (5.3)	How does the organisation ensure the full range of high-level, internationally-recognised regulatory and scientific expertise is available for the chosen authorisation activities?	The agency has a full range of expertise and this is a well developed area, this also includes the Medical Quality Assurance, which is a team of three doctors who report directly to the Directors of the Division. There are 25 Quality Assessors, thirtysix Pharmacists, three Toxicologists and six medical officers on sight. Twenty medical doctors who work in hospitals and work part time with the agency. If a vacancy arises it is the senior management who decide the expertise required for the post. All external doctors follow the same rules of the agency as they are part time permanent staff, they are chosen for their expertise.
13 (5.4)	How does the organisation ensure that statutory time frames for pre- and post-authorisation activities are met? How is information on compliance used within the organisation and with stakeholders?	The Workflow Department receive the applications and documentation and completes the technical validation and the application is entered onto a internal shared folder structure, for certain case types the documentation is uploaded to the Eurs is Yours electronic system. The Head of Department allocates the application to the most appropriate assessor and the assessors can see their waiting tasks in the workflow and through the reports identified by 'MVIS or RVIS' for example which indicates which discipline is required to assess the application. The assessors can see when responses have been received and choose to receive notifications. IT system sends notifications on deadline date to assessors, both internally and externally on the website. For EU applications a 'routing slip' is used which highlights the close clock deadlines which the co-ordinator sends to the assessor, once approved by the assessor the routing slip is signed off and the co-ordinator then issues the documentation. All Type II variations are peer reviewed for quality assurance. Statistics are reported monthly, in detail, to the Chief Executive and quarterly to the Ministry. Follow up procedures deadlines are predominantly dealt with through individual Outlook.
14 (5.5)	How does the organisation ensure that assessors have the necessary resources, including information, IT, work space, access to documents and files, to complete the assessment on time?	All information is held electronically, it is the responsibility of the Workflow Department to scan data into the system if the application is submitted in hard copy or upload the electronic version which enables full access to all documents and files. An application is not started if the Head of Department does not consider there are enough resources to complete the assessment within the timescales. All European work is completed to deadline, however, it is the National work which creates the backlog should there be insufficient resources. The IT resource has been developed to a high standard and this is used across the agency.
15 (6.1)	Describe the systems in place to ensure the competence of internal assessors for the work they are assigned.	The Qualiware system holds a full range of SOPs for each task to which all staff has access, the agency use this system as a training tool. Each member of staff has a training plan on entry to the agency which covers the high level areas or people they will need to see for their particular area of work, but it does not outline specific tasks for the post. Each member of staff has an annual appraisal meeting with their Head of Team. For new scientific staff they are given the less difficult types of variations to start with, they have a 'buddy' who oversees their work for the first six months, if they peer review an assessment report the buddy oversees this work and they make comments and use it as a training tool. The Head of Team assesses

		when the new member of staff is ready for the next level and this is held electronically, with limited access to Heads of Teams and Directors only.
16 (6.2)	If external assessors are used, describe the basis on which they are used and the system used to contact and recruit them.	The agency may use external assessor on an adhoc basis, but predominantly they use the group of doctors who are employed by the agency on a part time basis. This group of doctors follow the exact same rules and regulation as all full time employees, this enables the agency to know exactly what time is available to them to ensure the assessments are completed within the timescales set. This group have access to VPN and can access all documentation held electronically to assist them in their work. It is the senior management and Chief Executive's responsibility to agree on the expertise required and formal recruitment takes place with open and fair competition applied.
17 (6.3)	If external assessors are used, provide details of how they are trained and kept informed of new policies, guidelines and procedures.	The ad hoc external expert are used infrequently, if used the expert is sent the relevant guidelines and templates, which are sent out with the documentation on a CD/DVD, together with the SOP on distributing documentation, and receipt of documentation is obtained from them.
18 (6.4)	If external assessors are used, how is communication with them ensured during the authorisation procedures?	For all external experts a fixed contract is agreed between the expert and the agency. Deadlines are agreed and if the agency needs to communicate with the external expert during the procedure the most suitable media is selected to suit the situation.
19 (7.1)	Describe briefly the process for reaching an integrated opinion on the application, and for resolving divergences of opinion between the assessors.	If there is a divergence between assessors on an assessment report the assessors discuss and try and resolve their differences. If this is not possible they will discuss with the Head of Team and it is the Head of Team who makes the final decision. This is fully covered by an SOP held in Qualiware and standard questions and templates are also held in Qualiware to aide new staff. Some questions are taken to the weekly scientific meetings if further discussions are required.
20 (7.2)	What is the system for controlling the quality and consistency of the assessment process, in particular the quality and consistency of the assessment report? What mechanisms are in place to feedback on quality problems to the assessors, including external assessors?	The co-ordinator is the responsible person from the start of the application to its issuing of the documentation to maintain the targets. Quality Assurance is completed for Type II variations and this is done on a circulation system which rotates to enable all assessors the opportunity to quality assess different assessment reports. Junior staff is able to do this but more as a training tool with a more experienced assessor also allocated. As for medical quality assurance this is done by the three senior medical doctors. The division have meetings to cascade the information and discuss any issues.
21 (8.1)	Describe briefly the process for taking the final decision on the application and the information/documents provided to the decision-making body in order for it to take the decision.	If further discussion is required from the weekly scientific meetings this will be at the senior management level or the agency can obtain recommendations or advice from the Licensing Committee. The overarching decision will be from the Medical Quality Assurance group of doctors as they are experts in their field, the regulatory or political aspects are dealt with by the senior management.
22 (12.2)	Is the organisation able to receive electronic submissions? In which formats? Describe briefly how electronic submissions are used within the assessment process and the resources provided to assessors and administrative staff.	The Agency has implemented the digitalisation of all work processes in one complete IT system for document handling and case processing. The IT system allows all cases and documents to be accessed by any member of staff which has vastly improved the pace of case processing and decision making.

ACTION PLAN

The following Action Table highlights the recommendations made during the Closing Meeting of the audit.

(H: High priority, M Medium priority)

Recommendation	Category	Accepted	Management Comment	Implementation Date	Manager Responsible
Develop GoPro to handle Follow Up procedures	H				

Develop an SOP to cover the Follow Up Process	H				
Draw up a project plan to deal with the current backlog of variations	H				
The Workflow Unit to work on the backlog of variations list in the same way as the Pharm Division	M				
Training plans to include specific work related tasks which are signed off by both parties once competent	M				
Use GoPro to save Assessment Reports only and not duplicate tasks by saving them to a X shared folder.	M				