

LÆGEMIDDEL
STYRELSEN



NOTAT

Til: Mette Touborg Heydenreich

Fra: Sameer Kohli, DIS

Kopi til:

Notat om processen ved gennemførelse af ændringer i et lægemiddels produktresumé

28. november 2011

Journal nr:
2011112049

Lægemiddelvirksomheder kan søge om at få lægemidler godkendt til salg i Danmark og EU/EØS på fire måder:

- Den nationale procedure, hvor Lægemiddelstyrelsen godkender lægemidlet udelukkende i Danmark.
- Den gensidige anerkendelsesprocedure (MRP), hvor markedsføringstilladelsen for et lægemiddel, der allerede er godkendt efter national procedure i ét EU- eller EØS-land (referencelandet), danner grundlag for godkendelse i andre EU- eller EØS-lande. Referencelandet (RMS) er ansvarlig for proceduren og den faglige vurdering af ansøgningen.
- Den centrale procedure, hvor nye og højteknologiske lægemidler godkendes i hele EU på én gang. Proceduren varetages af det europæiske Lægemiddelagentur, EMA. De enkelte lande kan efter ansøgning blive ansvarlig for opgaven under forudsætning af, at landets ekspertise til løsning af den pågældende opgave er den bedst tilgængelige i EU.
- Den decentrale procedure (DCP), hvor der søges om godkendelse i flere EU- eller EØS-lande samtidigt, og hvor der ikke allerede er udstedt en national godkendelse i et EU- eller EØS-land. Referencelandet (RMS) er ansvarlig for proceduren og den faglige vurdering af ansøgningen.

Når Lægemiddelstyrelsen eller EU-Kommissionen udsteder en markedsføringstilladelse til et lægemiddel, vil der foreligge et godkendt produktresumé. Efter godkendelse og under hele lægemidlets levetid vil der være behov for, at produktinformationen for et lægemiddel opdateres, fx fordi der fremkommer ny viden eller der opstår behov for, at f.eks. nye advarsler bliver introduceret i produktinformationen.

Hvis der ansøges om ændringer til produktresuméet, skal dette ske via en såkaldt variationsprocedure. Der findes forskellige variationstyper, type IA, type B (mindre ændringer) og type II (større ændringer), og tidsforløbet for processen vil være afhængigt af variationstypen.

Processen for opdatering af et lægemiddels produktresumé afhænger af, efter hvilken procedure lægemidlet blev godkendt, samt af Danmarks rolle i proceduren –

med andre ord om lægemidlet er godkendt rent nationalt eller via en EU procedure og om Danmark er enten referenceland (RMS) eller modtagerland (CMS).

For variationsansøgninger for rent nationalt godkendte lægemidler vil Lægemedelstyrelsen foretage sagsbehandlingen og vil undervejs i proceduren, hvor det skønnes nødvendigt, stille uddybende spørgsmål til ansøgeren omkring de foreslåede ændringer. Når styrelsen har færdigbehandlet de ansøgte ændringer, sender styrelsen et afgørelsesbrev samt et opdateret produktresumé, der også lægges på www.produktresume.dk.

For lægemidler godkendt via den centrale procedure finder endelig godkendelse af produktresuméet sted i EMA efterfulgt af udstedelse af markedsføringstilladelse fra EU.-Ligeledes finder opdatering af produktresuméet sted gennem en indstilling fra EMA til EU-kommissionen. Ansøgninger om variationer for centralt godkendte lægemidler er dermed ikke direkte underlagt Lægemedelstyrelsens afgørelse.

Er variationen indsendt for lægemidler godkendt efter den gensidige anerkendelses eller den decentrale procedure, vil Lægemedelstyrelsens rolle enten være som referenceland (RMS) eller som modtagerland (CMS) uanset variationens type.

a. Lægemedelstyrelsen som EU referenceland (RMS)

Når Lægemedelstyrelsen fungerer som referenceland, vil styrelsen inden for de rammer, der er fastlagt på EU niveau, have hovedansvaret for forløbet af variationen. Lægemedelstyrelsen starter proceduren op, udarbejder evalueringsrapporter, hvor dette er påkrævet, diskuterer ændringsansøgningen med firmaet, der står bag ansøgningen, og giver rekommandationer til de øvrige medlemsstater samt afslutter ansøgningen med en godkendelse, et afslag eller delvis godkendelse.

Lægemedelstyrelsens rolle vil være at lave en detaljeret gennemgang af både produktresuméet og indlægssedlen for at vurdere, om de ansøgte ændringer er fagligt relevante for det pågældende lægemiddel. Særligt for de større ændringer af type II, kan der under forløbet typisk komme kommentarer fra enkelte eller flere af de involverede medlemsstater, mens der ofte ikke er kommentarer for de mindre ændringer.

Ud over den faglige vurdering skal der også findes den endelige ordlyd af produktresuméet og indlægsseddel i disse EU procedurer, og der skal findes en løsning, som er acceptabel for alle de involverede EU-lande og som samtidig tager hensyn til risiko for folkesundheden. Dette har den konsekvens, at der må indgås nogle kompromisser for at opnå enighed om teksten i produktresuméet og indlægssedlen, da brug af lægemidlet kan være forskellige og lægemidlets udleveringsgruppe kan være forskellig mellem medlemsstaterne imellem. En medlemsstat har dog for de større ændringer mulighed for at henvise sagen til EU, hvis man mener, at der er risiko for folkesundheden.

Efter at en EU variationsprocedure er afsluttet, vurderer Lægemedelstyrelsen lægemiddelvirksomhedens danske oversættelse af den engelske tekst, Lægemedel-

styrelsen udsender derefter et afgørelsesbrev samt et opdateret produktresumé. Produktresumeeet gøres samtidigt tilgængelig på www.produktresume.dk.

b. Lægemiddelstyrelsen som EU-modtagerland (CMS)

Når lægemiddelstyrelsen er modtagerland i en variationsprocedure, hvor der er ændringer til produktresumé, vil der konkret blive taget stilling til den enkelte ansøgning ud fra interne retningslinjer om, i hvilken grad styrelsen skal tage del i selve vurderingen af en sådan ansøgning, eller om styrelsen vil benytte sig af det gensidige anerkendelsesprincip, hvor der er en forventning om, at det pågældende referenceland ansvarligt vurderer de pågældende ændringer.

De ændringer, der typisk vil kræve styrelsens involvering, er større variationsændringer, fx nye indikationer, nye doseringsanbefalinger, ændringer af kontraindikationer og graviditet- og amningsafsnittet, forudsat at de ansøgte ændringer ikke er kendte forud.

For sådanne modtagerlandsvariationer har Lægemiddelstyrelsen ikke hovedansvaret og kan derfor ikke bestemme opstart- eller afslutningsdato. Referencelandet skal naturligvis følge rammerne, der er aftalt for procedureforløbet. Efter afslutning af proceduren vurderer Lægemiddelstyrelsen dansk oversættelse samt udsender opdateret produktresumé.

Særligt om indlægssedler

Indlægssedlen skal ifølge lovgivningen udformes i overensstemmelse med produktresumeeet, og det fremgår også af lovgivningen, hvilke oplysninger der skal være i indlægssedlen. Ændringer i produktresumeeet kræver som udgangspunkt opdatering af indlægssedlen.

Enkelte ændringer i produktresumeeet kræver dog ikke opdatering af indlægssedlen. Fx anses ændringer i produktresumeeets oplysninger om lægemidlets omsætning og virkningsmekanisme ikke for information, der er relevant for patienten/brugeren, og kan derfor ikke genfindes i indlægssedlen.

For lægemidler godkendt via den centrale procedure finder opdatering af indlægsseddel sted efter indstilling fra EMA til EU-kommissionen.

For lægemidler godkendt efter de øvrige godkendelsesprocedurer sender Lægemiddelstyrelsen efter godkendelsen af variationsansøgningen om ændring af produktresumé et afgørelsesbrev med vilkår omkring opdatering af indlægsseddel samt uploading i DKMANet-indlægssedler. Det er herefter ansøgers ansvar at sørge for opdatering af indlægssedlen med det korrekte indhold, uploadning på DKMANet Indlægssedler og ilægning i lægemiddelpakningerne indenfor de frister, der er fastsat.

I visse tilfælde kan der være tale om opdatering af indlægssedlen uden forudgående ændring af produktresumeeet. Det kan f.eks. være, at ansøger har et ønske om at ændre sprogbrug uden at ændre indhold, ændre layout mv. eller der kan i

sjældne tilfælde være mangler i indlægssedlen, men hvor oplysningen allerede er nævnt i produktresuméet.

For lægemidler, der er godkendt via en EU procedure (MRP eller DCP), vil sådanne ændringer skulle accepteres i alle omfattede medlemslande og de skal ansøges som en notifikationsprocedure eller i forbindelse med at firmaet i øvrigt ansøger om andre ændringer via en variationsprocedure. Notifikationsproceduren kaldes en artikel 61.3 notifikation¹ og er en hurtigere og mindre krævende procedure end en variationsansøgning.

Referencelandet udfører den nødvendige vurdering og de omfattede modtagerlande kommenterer som hovedregel ikke. Proceduren forventes derfor at kunne være afsluttet indenfor 20 dage, men den kan dog strække sig op til 90 dage. Det er referencelandet, der fastsætter opstartstidspunkt og afslutningstidspunkt for en notifikationsprocedure.

For rent nationalt godkendte lægemidler kan virksomheden opdatere indlægssedlen uden brug af notifikations- eller variationsprocedure, så længe der er tale om opdateringer, som er simple og ikke medfører ændringer i indholdet af oplysninger i forhold til det godkendte produktresumé. Skulle en sådan opdatering medføre at en indlægsseddel ikke længere er i overensstemmelse med produktresuméet, vil der være tale om overtrædelse af lovgivningen.

Ved efterfølgende overvågning kan det efterprøves, om der er uploadet rette indlægsseddel på DKMANet Indlægssedler og om rette indlægsseddel befinder sig i lægemiddelpakningerne.

¹ Der er tale om en henvisning til den artikel i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer, som regulerer proceduren.