



Dato 30. april 2014

Sagsnr. 2014033627

Gennemgang og vurdering af grundlaget for udleveringstilladelser vedr. lægemidlet Angusta.

Sundhedsstyrelsen foretager en gennemgang og vurdering af grundlaget for udleveringstilladelser vedrørende lægemidlet Angusta®. I forlængelse heraf overvejes de krav og betingelser, der stilles i forbindelse med meddelelse af udleveringstilladelser, herunder krav til opfølgning og overvågning. Der sondres i fornødent omfang mellem udleveringstilladelser til enkeltpersoner (læger) og udleveringstilladelser til institutioner (hospitaller).

Ansvarlig – Sundhedsstyrelsen(LMREG)

Produkt: Notat til Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

Tidsfrist- Ultimo 2013

Udleveringstilladelser – regler og praksis

Reglerne for udleveringstilladelser findes i lægemiddelovens § 29, hvorefter Sundhedsstyrelsen efter ansøgning i særlige tilfælde kan tillade salg eller udlevering i begrænset mængde af lægemidler, som ikke er omfattet af en markedsføringstilladelse eller ikke markedsføres i Danmark (udleveringstilladelse). Tilladelsen er altid tidsbegrænset, længden varierer efter tilladelsens karakter og kan have en varighed på 1 uge – 5 år.

Efter lægemiddelovens § 29, stk. 2, kan Sundhedsstyrelsen knytte vilkår til udleveringstilladelsen, og styrelsen kan tilbagekalde en tilladelse, hvis disse vilkår ikke overholdes, eller der optræder alvorlige problemer med lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning, herunder alvorlige bivirkninger. Efter bestemmelsens stk. 3 kan Sundhedsstyrelsen fastsætte regler om distribution af lægemidler, der er omfattet af en tilladelse efter stk. 1.

Udleveringstilladelsen bortfalder, hvis behandlingen kan udføres med et lægemiddel, der kommer på markedet efter udstedelsen af udleveringstilladelsen. Sundhedsstyrelsen vil kunne tilbagetrække en udleveringstilladelse, hvis forudsætningerne for tilladelsen bortfalder.

En udleveringstilladelse kan kun komme på tale efter en ansøgning fra en læge.¹

Bestemmelsen har til formål at være en undtagelse fra de almindelige regler og giver mulighed for, at en læge (tandlæge eller dyrlæge) kan søge om at få udleveret et lægemiddel, som enten ikke er godkendt eller ikke er markedsført i Danmark. Der er tale om en undtagelsesbestemmelse, som kan anvendes, hvor der efter en konkret vurdering findes at være et behandlingsmæssigt behov. Når Sundhedsstyrelsen giver tilladelse efter § 29, stk. 1, i lægemiddel-

¹ Tandlæger eller dyrlæger kan også ansøge efter Lægemiddelovens § 29.

ven, er der ikke tale om en vurdering af de omhandlede lægemidler, som svarer til en godkendelse efter de regler, som gælder for udstedelse af markedsføringstilladelser.

En vurdering af en udleveringstilladelse tager sit udgangspunkt i, at der er tale om en situation, hvor ansøgeren ikke finder det muligt at behandle patienten tilstrækkeligt eller hensigtsmæssigt med godkendte og markedsførte lægemidler i Danmark. Det afgørende for Sundhedsstyrelsens vurdering af en ansøgning om udleveringstilladelse er, at anvendelsen efter det oplyste ligger inden for en klinisk accepteret brug af det pågældende lægemiddel. Sundhedsstyrelsens vurdering af ansøgningen foretages af den samme lægefaglige ekspertise, som anvendes ved Sundhedsstyrelsens behandling af ansøgninger om en markedsføringstilladelse, og med den lægemiddelfaglige viden, som styrelsen råder over.

Sundhedsstyrelsen vurderer også, om lægemidlet har en tilstrækkelig kvalitet til, at der kan meddeles udleveringstilladelse. Den faglige ekspertise, der anvendes til vurderingen, er tilsvarende den, der anvendes i forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse. Der foreligger ikke almindeligvis den samme fuldstændige dokumentation, som i en ansøgning om markedsføringstilladelse, men styrelsen efterspørger den dokumentation, som vi mener, er nødvendig, sammenholdt med den konkrete ansøgningssituation og det konkrete lægemiddel.

Anvendelsen af lægemidlet sker på den behandlende læges faglige ansvar og kræver, at lægen sætter sig ind i dosering, bivirkninger, kontraindikationer, særlige advarsler og forsigtighedsregler. Lægen har en skærpet informationspligt overfor patienten ved anvendelse af et lægemiddel på udleveringstilladelse. Det betyder, at det tydeligt skal fremgå af patientjournalen, at lægen har informeret patienten grundigt om behandlingen. Derudover skal der foreligge instrukser til det behandlende personale om behandlingen.

Grundlaget for udleveringstilladelserne til Angusta

Angusta® 25 mikrogram tabletter er et godkendt og markedsført lægemiddel i Indien.

Grundlaget for den første udleveringstilladelse til Angusta var en ansøgning fra en læge fra en gynækologisk-obstetrisk afdeling. Indledningsvis gav Sundhedsstyrelsen ikke tilladelsen, da styrelsen vurderede, at der fandtes et markedsført alternativ, som indeholder dinoproston i vaginal administrationsform. Den ansøgende læge uddybede dog sin begrundelse for ansøgningen om at kunne bruge et lægemiddel til oral anvendelse, og Sundhedsstyrelsen tog sagen op til fornyet vurdering og gennemgik den yderligere indsendte dokumentation for anvendelsen af lægemidlet til den ansøgte indikation.

Sundhedsstyrelsen lagde i forbindelse med revurderingen vægt på, at der ikke fandtes et tilsvarende godkendt og markedsført alternativt lægemiddel i Danmark. Endvidere var off label anvendelse af misoprostol allerede en etableret behandling til igangsætning af fødsler i Danmark og i udlandet, idet fødeafdelingerne anvendte et magistrelt, ud fra Cytotec® (indikation profylakse mod NSAID-induceret ventrikelulcus), fremstillet lægemiddel med misoprostol. Der var således ikke tale om at indføre ”ny teknologi” i behandlingen.

Endvidere lagde Sundhedsstyrelsen vægt på, at der var dokumentation for, at oral igangsættelse med misoprostol er mindst lige så effektivt som vaginal indgivelse. Misoprostol 25 mikrogram, der indgives peroralt hver 2. time, inducerer fødsel lidt langsommere end dinoproston

men med lavere forekomst af kejsersnit og uden øget frekvens af hyperstimulation, grønt fostervand og eller bivirkninger hos den fødende. Misoprostol 50 mikrogram indgivet peroralt hver 4. time inducerer fødsel lige så effektivt som dinoprostol og uden at øge frekvensen af hyperstimulation, grønt fostervand eller bivirkninger hos den fødende. I dokumentationen henvises til et Cochrane review, der på baggrund af færre tilfælde af hyperstimulation konkluderer, at den orale indgivelsesvej bør foretrækkes frem for den vaginale.

Endelig fandt Sundhedsstyrelsen, at der var tilfredsstillende dokumentation for lægemidlets kvalitative og kvantitative sammensætning, herunder specifikationer for alle råvarer samt for det færdige produkt, inkl. analysecertifikater, lægemidlets fremstilling (beskrivelse af fremstillingsprocessen, inkl. oplysninger om kvalitetskontrol), God Fremstillings Praksis (WHO GMP) samt lægemidlets holdbarhed og emballage. Sundhedsstyrelsen konstaterede endvidere, at der var en indlægsseddel rettet mod sundhedsprofessionelle med relevant information om bl.a. lægemidlets anvendelse, advarsler, bivirkninger og kontraindikationer.

Sundhedsstyrelsen besluttede på den baggrund at give tilladelse efter lægemiddelovens § 29, stk. 1 (udleveringstilladelse). Efter Sundhedsstyrelsen havde givet udleveringstilladelsen, kom der flere tilsvarende ansøgninger fra yderligere et antal læger.

Revurdering af grundlaget for udleveringstilladelse til Angusta

Der er til dato givet 14 generelle udleveringstilladelser. Tilladelserne er udstedt til fødeafdelinger til Angusta tabletter 25 mikrogram og med indikationen igangsætning af fødsler, hvor oral administration foretrækkes. Sundhedsstyrelsen har gennemgået og genvurderet grundlaget for de meddelte udleveringstilladelser for Angusta.

Sundhedsstyrelsen har ikke ved sin fornyede gennemgang og vurdering fundet grundlag for at ændre sin beslutning om at give udleveringstilladelse til Angusta. Den foreliggende dokumentation i sagen anses fortsat for at være tilfredsstillende, ligesom der ikke er kommet nye oplysninger, der ændrer Sundhedsstyrelsens vurdering.

Sundhedsstyrelsens laboratorium har analyseret 2 forskellige batch af Angusta tabletter. Analyserne viste, at hver tablet indeholder den deklarerede mængde lægemiddelstof og overholder kravene i den europæiske farmakopé.

Sundhedsstyrelsen har modtaget i alt 3 bivirkningsindberetninger vedrørende Angusta. Det drejer sig om et tilfælde af kløende udslæt på halsen, et tilfælde af hyperstimulation af livmoderen og et tilfælde af fostervandsemboli hos moderen.

Sundhedsstyrelsen vurderer de indberettede tilfælde af henholdsvis kløende udslæt og hyperstimulation af livmoderen som mulige bivirkninger forårsaget af Angusta. Udslæt er en kendt, almindelig bivirkning ved misoprostol. Det er også en kendt bivirkning, at misoprostol kan medføre hyperstimulation. I forhold til indberetningen om hyperstimulation af livmoderen kan det tilføjes, at der ikke er rapporteret om følger hos mor eller barn.

Sundhedsstyrelsen vurderer, at det er mindre sandsynligt, at Angusta har forårsaget fostervandsemboli. Den gravide blev igangsat på grund af polyhydramnios, der er en kendt risikofaktor i forhold til fostervandsemboli. Sagen er indberettet af en læge, der oplyser i indberet-

ningen, at hun ikke tror, at der er en kausal sammenhæng mellem Angusta og fostervandsemboli. Der er ikke rapporteret om følger hos mor eller barn. Der kan være en øget risiko for fostervandsemboli ved medicinsk igangsættelse. I det konkrete tilfælde er det dog mest sandsynligt, at fostervandsemboli er forårsaget af polyhydramnios.

På baggrund af de 3 indberetninger er der efter Sundhedsstyrelsens vurdering ingen tegn på, at anvendelsen af Angusta til igangsætning af fødsler ændrer risikobilledet i forhold til alternative metoder til indgivelse af analoger til prostaglandin E1.

Heller ikke godkendelsen den 16. december 2013 af Misodel vaginalindlæg, 200 mikrogram har givet anledning til en ændret vurdering fra Sundhedsstyrelsens side. Misodel indeholder det aktive stof misoprostol, og der findes således nu et godkendt lægemiddel med misoprostol. Administrationsformen er til vaginal anvendelse, og der er tale om et lægemiddel med et højt indhold af misoprostol (i et reservoir), der frigives kontrolleret over en længere periode. Vaginalindlægget kan fjernes igen, når det skønnes, at tilførslen af misoprostol skal ophøre. Det er således Sundhedsstyrelsens vurdering, at dette lægemiddel ikke uden videre udgør et alternativ til anvendelsen af Angusta, fordi der fortsat er tale om vaginal administration.

Betingelserne i udleveringstilladelserne for Angusta

Sundhedsstyrelsen har også gennemgået de opstillede betingelser, som indgår i de meddelte udleveringstilladelser. Betingelserne er følgende:

- at præparatet kun anvendes ved indikationen igangsætning af fødsler, hvor oral administration foretrækkes
- at markedsførte alternativer ikke kan anvendes
- at Azanta Danmark A/S (leverandøren) har en gyldig tilladelse jf. lægemiddelloven § 39
- at alle berørte afdelinger/ambulatorier informeres om, at udleveringstilladelsen er givet samt indholdet heraf
- at information fra Sundhedsstyrelsen kan videreformidles til alle de afdelinger/ambulatorier, der har gjort brug af lægemidlet, hvis der skulle opstå kvalitetsproblemer eller sikkerhedsmæssige problemer
- at alle formodede bivirkninger, der observeres, hurtigst muligt indberettes til Sundhedsstyrelsen, jf. bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger. Dette kan gøres på www.meldenbivirkning.dk

Desuden er det et krav, at importøren af lægemidlet indsender salgstal p.t. kvartalsvis.

Sundhedsstyrelsen har ikke fundet anledning til at ændre på de opstillede betingelser, heller ikke på at Misoprostol gives på generelle udleveringstilladelser. Som det vil ses nedenfor, er enkeltudleveringstilladelser ikke en mulighed for misoprostol, da lægemidlet skal være umiddelbart tilgængeligt i behandlingssituationen.

Generelle eller enkeltudleveringstilladelser

Enhver afgørelse om udleveringstilladelser (herunder om der kan gives enkelt eller generel udleveringstilladelse) beror på en konkret vurdering af den aktuelle ansøgning. Der ses bl.a. på typen af ansøger (praktiserende læge, speciallæge eller sygehusafdeling), indikationen,

præparatet og dets godkendelsessituation, samt begrundelsen for ansøgningen. En enkeltudleveringstilladelse betyder, at der gives en tilladelse til behandling af en konkret patient. En generel udleveringstilladelse betyder, at tilladelsen gives til behandling af en gruppe patienter med (en) konkret(e) indikation(er).

Som rettesnor bruger vi nedenstående:

Enkelt udleveringstilladelse bliver eksempelvis givet, hvis:

1. det ansøgte præparat indeholder lægemiddelstoffer, som er helt nye. F.eks. lægemidler der er under klinisk forsøg
2. der findes markedsførte alternativer, men ansøger overfor Sundhedsstyrelsen kan begrunde, hvorfor de(t) markedsført(e) præparat(er) ikke kan anvendes. F.eks. (Levaxin hvor der findes markedsført Eltroxin og Euthyrox).

Sundhedsstyrelsen giver efter ansøgning generelle udleveringstilladelser hvor det af praktiske årsager ikke er muligt for lægen at søge om enkelttilladelser, i tilfælde hvor der er tale om forsyningsvanskeligheder, som således gør sig generelt gældende samt i tilfælde hvor det af hensyn til ressourceforbruget i sundhedsvæsenet vurderes at være acceptabelt at give en tilladelse på patientgruppeniveau i stedet for enkeltpatientniveau. Generel udleveringstilladelse bliver eksempelvis givet, hvis der ikke findes et markedsført alternativ og:

1. det ansøgte præparat anvendes til behandling af mange patienter
2. det ansøgte præparat, skal anvendes i en akut situation, hvor det er praktisk umuligt for lægen at ansøge om en enkelt udleveringstilladelse f.eks. Angusta til igangsættelse af fødsler, Digifab til digoxinforgiftninger.

Desuden kan Sundhedsstyrelsen efter en konkret vurdering beslutte kun at give udleveringstilladelser efter ansøgning fra en speciallæge/-sygehusafdeling til visse lægemidler. Ligeledes kan styrelsen beslutte, at visse lægemidler på udleveringstilladelser kun må udleveres til en sygehusafdeling.

Opfølgning på de meddelte udleveringstilladelser

Sundhedsstyrelsen vil beskrive opfølgning på de meddelte udleveringstilladelser i notatet fra handlingsplanens pkt. 3.1.4 (Der gennemføres en årlig opfølgning på de kvartalsvise indberetninger af salgstal vedr. Angusta).