



Olav Fromm
Managing Director

o.fromm@chiesi.com

Stockholm, den 21. september 2016

Kære læge/sygeplejerske,

Den 12. september 2016 viste DR1 dokumentaren 'Medicinens pris'. Desværre indeholder programmet flere faktisk forkerte oplysninger om Chiesi og vores produkt Peyona (koffeincitrat). Vi har været i kontakt med journalisterne på Danmarks Radio, men desværre er de korrekte oplysninger og vores side af sagen ikke reflekteret i programmet.

Jeg skriver derfor for at sikre mig, at du har de nødvendige oplysninger om Peyona.

Hos Chiesi ser vi med stor beklagelse på de fejlagtige konklusioner programmet drager baseret på den forkerte antagelse, at det tidligere magistret fremstillede lægemiddel og Peyona er det samme. Peyona er et nyt produkt, udviklet specifikt til behandling af en meget sjælden medicinsk tilstand; apnø hos for tidligt fødte spædbørn i henhold til GMP (Good Manufacturing Practice) og EMAs anbefalinger (Den Europæiske Lægemiddelstyrelse). Lægemidlet er evalueret i kliniske studier og markedsføres på baggrund af en EMA godkendelse som særlægemiddel (Orphan Drug).

Vedhæftet finder du den udtalelse, som Chiesi har sendt til journalister hos Danmarks Radio. Den er også tilgængelig på vores hjemmeside. Jeg håber, du heri finder svar på dine spørgsmål eller evt. tvivl om Peyona og Chiesi.

Hos Chiesi er vi dybt engagerede i at forbedre neonatal behandling og i samarbejde med sundhedspersonale at bidrage til forskning og udvikling på området for at sikre den bedste behandling af præmature spædbørn. Vi ønsker at fortsætte vores gode samarbejde med dig omkring neonatal behandling i Danmark og tager meget gerne imod dine spørgsmål eller kommentarer til tv-programmet og vores udtalelse.

Til medicinske spørgsmål, kontakt venligst Marco Mazzone, Medical Scientific Manager,
m.mazzone@chiesi.com.

Kontakt mig endelig via e-mail.

Venlig hilsen,

Olav Fromm
Managing Director

Stockholm, den 21. september 2016

Hvad er Peyona

Peyona (koffeincitrat) er udviklet specifikt til at behandle en meget sjælden medicinsk tilstand; apnø hos for tidligt fødte spædbørn. Lidelsen skyldes primært, at det neurale netværk, der styrer vejtrækningen, ikke er færdigudviklet. Apnø hos præmature spædbørn betyder, at der opstår spontane pauser i vejtrækningen, hvor spædbarnet ikke får tilstrækkelig ilt. Koffein stimulerer vejtrækningscentrene i centralnervesystemet og øger vejtrækningen. Det har vist sig at reducere forekomsten af episoder med apnø og reducerer dermed behovet for hjælp til at trække vejret samt forekomsten af bronkopulmonal dysplasi, som er forandringer på lungerne hos præmature spædbørn, der kan give langvarige, vedvarende vejtrækningsproblemer. Peyona er et 'Orphan Drug' registreret i alle europæiske lande siden 2009. Peyona er forbeholdt hospitalsbrug og tilgængeligt i over 20 lande.

Om Orphan Drugs

Peyona er, i modsætning til andre mulige alternativer, godkendt som særlægemedel (Orphan Drug) i henhold til Forordning nr. 1411/2000, som angiver som betingelse for en sådan status, at "*der ikke findes nogen tilfredsstillende metode til (...) behandling af den pågældende lidelse, som er blevet tilladt (...) eller, såfremt en sådan metode findes, at lægemidlet vil være til væsentlig gavn for personer med denne lidelse*". Orphan Drug-programmet blev designet af den europæiske lægemiddelstyrelse (EMA) som et incitament for lægemiddelvirksomheder til at udvikle medicin, som der er stort behov for, til at diagnosticere, forebygge og behandle livstruende og meget alvorlige tilstande, som er sjældne, og som kun rammer op til 5 ud af 10.000 personer i EU. Klinisk udviklede og godkendte lægemidler bliver kun tildelt Orphan Drug-status af EMA, hvis specifikke kriterier opfyldes og tildeles i så fald markedseksklusivitet i 10 år.

Peyona er et GMP (Good Manufacturing Practice) produceret lægemiddel

Peyona er særligt sammensat til intravenøs og oral behandling af nyfødte, og lægemidlet fremstilles i henhold til GMP-standarder, hvilket sikrer kontinuerlig kontrol med produktionskvaliteten.

Peyona er designet til at være sterilt og uden konserveringsmidler og kommer i en engangsampul, hvorved det opfylder Den Europæiske Lægemiddelstyrelses anbefalinger vedr. udvikling og fremstilling af intravenøse lægemidler specifikt til børns alder, herunder særligt til nyfødte.

Peyona er tilgængeligt i hele Europa (godkendt på tværs af Europa via centraliseret procedure 2. juli 2009). Som en betingelse for markedsføringstilladelsen er anvendelsen af Peyona til præmature spædbørn desuden blevet overvåget i et specifikt observationsforløb udført fra november 2011 til september 2013.

Peyona vs. magistrelt fremstillede koffeincitratprodukter

Andre lægemidler baseret på koffeincitrat **fremstilles på apoteker og lever ikke nødvendigvis op til GMP-standarder. Disse produkter kan hverken sammenlignes med Peyona** i forhold til kvalitet eller i forhold til udvikling, fremstilling og kommercialiseringsomkostninger.

Når et firma tildeles en markedsføringstilladelse som et 'Orphan Drug' (som Peyona), forhindres nye nationale markedsføringstilladelser på området, da tildelingen af 'Orphan Drug'-status, i henhold til EU lovgivning, giver firmaet markedseksklusivitet. Dette udelukker dog ikke muligheden for at fremstille lægemidlet magistrelt (eksempelvis efter en læges ordination). Et magistrelt lægemiddel er medicin produceret af et apotek. Fremstillingen foregår ad hoc til en specifik patient (uden kommerciel distribution og uden industriel produktion). Hvis et magistrelt lægemiddel derimod bliver produceret industrielt og distribueret kommercielt, skal lægemidlet have en markedsføringstilladelse. Den betydelige og anerkendte fordel ved godkendelsen af Peyona som et 'Orphan Drug' er at forbedre tilgængeligheden af lægemidlet fremstillet i henhold til Good Manufacturing Practice (GMP) til alle EU medlemslande og at garantere forsyningen af et lægemiddel af standardiseret og demonstreret kvalitet til alle patienter i EU.

Prisen på Peyona

Prisen på Peyona er ikke en "forhøjelse" af en tidligere pris på et erhvervet produkt, men prisen på et nyt produkt. Denne pris er også i overensstemmelse med de priser, der er indført i andre EU-lande.

Præmature spædbørn og medicin

Præmature spædbørn udgør en særligt udsat patientgruppe. Mens medicinforbruget hos denne gruppe udgør en lav procentdel af den samlede medicin, der anvendes til børn, er langt de fleste former for lægemidler ikke udviklet specielt til nyfødte og er ikke godkendt til sådant brug. Selvom det at være født præmaturligt påvirker evnen til at reagere på og tåle forskellige former for medicin, og denne patientgruppe adskiller sig på den måde fra børn født til termin og større børn. Den Europæiske Lægemiddelstyrelse anbefaler, at der udvikles intravenøse lægemidler særligt målrettet patientens alder – specielt for nyfødte, således at de rette hjælpestoffer anvendes, og at manuel, lokal tilvirkning undgås. For medicin til indvortes brug bør overvejes sterile og/eller engangsdoser for at undgå anvendelse af konserveringsmidler samt for at undgå eller reducere indholdet af antioxidanter.

Kliniske studier

Peyona har været undersøgt i to kliniske studier af præmature spædbørn med apnø:

Det første studie fokuserede på Peyonas sikkerhedsprofil i sammenligning med magistrelt fremstillet koffeincitrat. Studiet blev gennemført med 1.045 spædbørn og viste lighed mellem sikkerhedsprofilerne, men færre tilfælde af NEC (nekrotiserende enterokolitis, hvor tarmvævet dør pga. manglende blodtilførsel) ved brug af Peyona (Vatlach et al., 2014). Det andet studie med 506 præmature spædbørn viste, at Peyona er sikkert i håndteringen af apnø hos præmature spædbørn i en virkelighedstro ramme (Lista et al., 2016).

Chiesi Farmaceutici

Chiesi Farmaceutici er en forskningsfokuseret international koncern med mere end 80 års erfaring med hovedsæde i Parma (Italien). Chiesi forsker, udvikler og markedsfører innovative lægemidler inden for luftvejsterapi, specialistmedicin, neonatologiområdet og sjældne sygdomme. I 2015 omsatte Chiesi for over 1,4 mia. euro og investerede mere end 300 mio. euro i forskning og udvikling. Chiesis forsknings- og udviklingscentre i Parma (Italien), Paris (Frankrig), Cary (USA), Chippenham (Storbritannien) og forsknings- og udviklingsteamet i det kontrollerede danske firma Zymenex arbejder sammen for at forbedre Chiesis prækliniske, kliniske og registreringsstudier. Chiesi Group har ca. 4.500 ansatte, hvoraf 560 er dedikerede til forsknings- og udviklingsaktiviteter. Målet med vores årelange engagement er at levere lægemidler af højeste kvalitet for at forbedre menneskers livskvalitet.

Referencer:

Lista G, Fabbri L, Polackova R, Kiechl-Kohlendorfer U, Papagaroufalas K, Saenz P, et al. The Real-World Routine Use of Caffeine Citrate in Preterm Infants: A European Postauthorization Safety Study. *Neonatology*. 2016;109(3):221-7.

Vatlach S, Arand J, Engel C, Poets CF. Safety profile comparison between extemporaneous and a licensed preparation of caffeine citrate in preterm infants with apnea of prematurity. *Neonatology*. 2014;105(2):108-11.

Forkortet produktinformation for Peyona (koffeincitrat) 20 mg/ml infusionsvæske, opløsning og oral opløsning

Indikationer: Behandling af primær apnø hos præmature nyfødte børn. **Dosering og indgivelsesmåde:**

Behandlingen med koffeincitrat bør initieres af en læge med erfaring i neonatal intensiv behandling. Behandlingen bør kun administreres i en neonatal intensivafdeling med passende faciliteter til overvågning og monitorering af patienten. Det anbefalede dosisregimen til spædbørn, der ikke tidligere er blevet behandlet, er en loading-dosis på 20 mg koffeincitrat per kg legemsvægt, administreret ved langsom infusion over 30 minutter ved brug af en sprøjte-infusionspumpe eller en anden infusionsanordning, der kan give afmålte doser. Efter et tidsinterval på 24 timer kan der administreres vedligeholdelsesdoser på 5 mg per kg legemsvægt, administreret ved langsom intravenøs infusion over 10 minutter hver 24. time. Alternativt kan der administreres vedligeholdelsesdoser på 5 mg per kg legemsvægt ved oral administration som for eksempel gennem en nasogastrisk sonde hver 24. time. Det kan være nødvendigt at monitorere koncentrationerne af koffein i plasma med jævne mellemrum gennem hele behandlingen hos børn, der udviser utilstrækkelig klinisk respons eller tegn på toksicitet. Endvidere kan det være nødvendigt at justere doserne ifølge lægens vurdering efter rutinemæssig monitorering af koffeinkoncentrationerne i plasma ved følgende eksempler på risikosituationer: Meget præmature børn (gestationsalder <28 uger og/eller legemsvægt <1000 g), især ved parenteral ernæring, spædbørn med nedsat lever- og nyrefunktion, spædbørn med krampelidelser, spædbørn med kendt og klinisk signifikant hjertesygdom, spædbørn der samtidig får lægemidler, der vides at interferere med koffeinmetabolisme, spædbørn hvis mødre indtager koffein, mens de producerer brystmælk til barnet. Det er tilrådeligt at måle baseline koffeinniveauerne hos: spædbørn hvis mødre kan have indtaget store mængder koffein inden fødslen, spædbørn som tidligere er blevet behandlet med teofyllin, som metaboliseres til koffein. Der er ikke påvist en optimal behandlingsvarighed. I et nyligt, stort, multicenterforsøg med præmature nyfødte børn blev der rapporteret en gennemsnitlig behandlingsperiode på 37 dage. I klinisk praksis fortsættes behandlingen sædvanligvis, indtil spædbarnet har nået en postmenstruel alder på 37 uger, hvor præmatur-betinget apnø sædvanligvis forsvinder spontant. Denne grænse kan dog ændres på baggrund af klinisk vurdering i enkelte tilfælde afhængigt af patientens respons på behandlingen, fortsat tilstedeværelse af episoder med apnø trods behandlingen eller andre kliniske overvejelser. Det anbefales, at administrationen med koffeincitrat afbrydes, når patienten ikke har haft signifikant attack af apnø i 5-7 dage. Koffeincitrat kan administreres ved intravenøs infusion samt peroralt. Lægemidlet må ikke administreres ved intramuskulær, subkutan, intratekal eller intraperitoneal injektion. Koffeincitrat kan enten anvendes uden fortynding, eller det kan fortyndes i en steril infusionsopløsning som for eksempel glucose 50 mg/ml (5 %) eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller kalciumglukonat 100 mg/ml (10 %) umiddelbart efter udtrækning fra ampullen.

Oplysninger om dosering og indgivelsesmåde er forkortet i forhold til det af Det Europæiske Lægemiddelagentur godkendte produktresumé. Produktresumeeet kan vederlagsfrit rekvireres fra indehaveren af markedsføringstilladelsen (se kontaktoplysninger sidst i dette dokument).

Kontraindikationer: Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne. **Advarsler og**

forsigtighedsregler: Andre årsager til apnø bør udelukkes eller behandles korrekt, inden der påbegyndes behandling med koffeincitrat. Manglende respons til koffeinbehandling kan være en indikation på en anden årsag til apnø. Hos nyfødte børn, hvis mødre indtog store mængder koffein inden fødslen, bør baseline-koffeinkoncentrationerne i plasma måles inden påbegyndelse af behandling med koffeincitrat, da koffein let krydser placentaen og går over i fostrets kredsløb. Hos nyfødte, der tidligere er behandlet med teofyllin, bør baseline koffeinkoncentrationerne i plasma måles inden påbegyndelse af behandling med koffeincitrat, da for tidligt fødte spædbørn metaboliserer teofyllin til koffein. Der skal udvises ekstrem forsigtighed, hvis koffeincitrat anvendes hos nyfødte med krampelidelser. Koffein øger hjerterytmen, venstre ventrikelfunktion og slagvolumen. Koffeincitrat bør derfor anvendes med forsigtighed hos nyfødte med kendt kardiovaskulær sygdom. Det er påvist, at koffein forårsager takyarytmier hos modtagelige personer. Hos nyfødte er dette sædvanligvis en simpel sinus-takykardi. Hvis kardiokografi (CTG) har vist usædvanlige rytmeforstyrrelser, inden barnet er født, bør koffeincitrat administreres med forsigtighed. Koffeincitrat bør administreres med forsigtighed til præmature nyfødte børn med nedsat nyre- eller leverfunktion. Dosisjusteringer bør foretages på baggrund af monitorering af koffeinkoncentrationerne i plasma med henblik på at undgå toksicitet hos denne population. Der er rapporteret en mulig forbindelse mellem brugen af metylxantiner og udvikling af nekrotiserende enterocolitis. Spædbørn, der bliver behandlet med koffeincitrat, skal monitoreres for udvikling af nekrotiserende enterocolitis. Koffeincitrat bør anvendes med forsigtighed hos spædbørn, der lider af gastroøsofageal refluks, da behandlingen kan forværre denne tilstand. Koffeincitrat medfører en generel øget metabolisme, som kan resultere i større energi- og ernæringskrav under behandlingen. Væske- og elektrolyttab på grund af koffeincitrat kan gøre det nødvendigt at korrigere væske- og elektrolytforstyrrelserne. *Oplysninger om advarsler og forsigtighedsregler er forkortet i forhold til det af Det Europæiske Lægemiddelagentur*

