

LÆGEMIDDELNÆVNET

REFERAT AF MØDE NR. 1/2019 I LÆGEMIDDELNÆVNET

Den 25. april 2019 i Lægemiddelstyrelsen

Til stede:

Fra Lægemiddelnævnet: Bjarne Ørskov Lindhardt, Mette Marie Hougaard Christensen, Niels Henrik Buus, Hanne Rolighed Christensen, Sine Jensen

Afbud fra: **Lars Kristian Munck, Lisbeth Høier Olsen**

Ingen skriftlige kommentarer er modtaget

Fra Lægemiddelstyrelsen: Thomas Senderovitz, Mette Aaboe Hansen, Mai Frederiksen Raun, Elisabeth Penninga, Louise Jerup Lotz, Hanne Lomholt Larsen, Kim Helleberg Madsen og Maria Bruun (referent)

Mødet indledtes med en kort præsentation af Nævnets medlemmer idet Direktør for Lægemiddelstyrelsen Thomas Senderovitz deltog i mødet.

Ad pkt. 1: Godkendelse af dagsorden

Dagsordenen blev godkendt uden bemærkninger dog byttes rundt på 5.1.1 og 5.1.2.

Ad pkt. 2: Godkendelse af referat af møde den 28. juni 2018

Referatet er blevet godkendt den 1. oktober 2018 via projektrummet – Nævnets interne debat forum.

Ad pkt. 3: Habilitet

Nævnet vurderede, at ingen af dets medlemmer var inhabile i de sager, der var på dagsordenen.

Ad pkt. 4: Meddelelser fra formanden

Bjarne Ørskov Lindhardt meddelte, at lægemiddelnævnet siden seneste nævnsmøde har behandlet 10 sager skriftligt i projektrummet og orienterede jf. nævnets forretningsorden § 9 stk. 2 om sagernes udfald:

R01

Konklusion

Et flertal af Lægemiddelnævnets medlemmer tilslutter sig den medicinske votørs konklusion, således at R01 kan flyttes fra udlevering B til udlevering HA, da man har fjernet børneindikationen. R01 forbliver udlevering B. Et mindretal i nævnet mener imidlertid, at da man ønsker at have flest muligt godkendte præparater til børn i på markedet, er det principielt forkert at fjerne en børneindikation blot for at skifte udleveringsgruppe fra B til HA. Såfremt R01 ændres til udlevering HA skal

SPC'et revideres grundigt, idet der er talrige da talrige afsnit, som omhandler børn og unge, hvilket kan sende et signal om, at dette produkt kan godt bruges til denne population.

A12

Konklusion

Lægemiddelnævnet tilslutter sig den medicinske votørs konklusion og bemærkninger vedrørende behov for yderligere oplysninger, som også dækker kommentarer fra flere CMS. Dette vil også dække behovet for information om anvendelse ved nedsat nyre funktion.

Halvårlig gennemgang af apoteksforbeholdte håndkøbslægemidler, 2. halvår 2018

Konklusion

Lægemiddelnævnet tilslutter sig den medicinske votørs konklusioner, således at Strefen sugetabletter kan ændre udleveringsgruppe fra HA18 til HX18 men ikke til HF.

A01 mundhulespray kan ændre udleveringsgruppe fra HA til HF.

V08

Konklusion:

Lægemiddelnævnet tilslutter sig den medicinske votørs konklusion. Der er behov for yderligere afklaring vedrørende den ansøgte indikationsudvidelse.

Lægemiddelnævnet har følgende kommentarer til SPC'et:

SPC'erne for metformin er blevet harmoniseret for nyligt, og SPC'et for V08 bør anvende de samme forholdsregler, når det gælder (iodholdige) kontraststoffer. Herudover er metformin ikke kontraindiceret til moderat nedsat nyrefunktion.

Der er desuden modstridende rekommandationer på side 5 og 6 ift. seponering af metformin.

A07

Konklusion

Lægemiddelnævnet er ikke enig i den medicinske votørs konklusion.

Lægemiddelnævnet mener ikke, der er behov for yderligere data.

Erfaringen med budesonid hos patienter med Chron's sygdom i doser sammenlignelige med doser til patienter med mikroskopisk colitis synes ikke at pege på en negativ påvirkning af binyrefunktionen.

Der er risiko for udvikling af osteoporose ved langtidsbehandling, men

Lægemiddelnævnet mener, at dette kan adresseres i SPC'et, som bør indeholde anbefalinger om calcium og D-vitamintilskud og behov for DEXA-scanning, som det generelt anbefales med systemisk steroidbehandling.

Det tilsvarende præparat (Budenofalk, hårde enterokapler på 3 mg) har en indikation (collagen colitis), som er sammenlignelig med den for A07 ansøgte.

Der er ingen grund til at tro, at forskellen i farmakokinetik mellem A07 og Budenofalk har nogen betydning for effekten, og der er derfor ikke grund til at forfølge dette yderligere.

Samlet set mener Lægemiddelnævnet således, at den ansøgte indikationsudvidelse kan imødekommes med relevante ændringer i SPC'et.

R06

Konklusion:

Lægemiddelnævnet tilslutter sig den medicinsk votørs ønske om yderligere oplysninger om behandling af børn i alderen 2-5 år, som det fremgår af de i SPC'et anførte bemærkninger. Specielt er der behov for oplysninger om baggrunden for den valgte dosering til denne aldersgruppe. Ved en eventuel markedsføring af præparatet skal det have udlevering B.

H01

Konklusion

Lægemiddelnævnet tilslutter sig den medicinske votørs konklusion. Der er tale om en ny indikation, og ansøgerens ønske om forlængelse af databeskyttelse kan derfor imødekommes.

C03

Konklusion:

Lægemiddelnævnet noterer sig, at "Dette er en repeat use procedure. Produktet er derfor allerede godkendt i andre EU-lande inkl. RMS. Vi kan derfor ikke kræve ændringer til SmPC'et i denne procedure. Alle ændringer (hvis nogen) skal godkendes som commitments og søges af ansøger som variationer efter denne repeat use procedure er afsluttet."

C03 anvendes i Danmark af blandt andet nefrologiske afdelinger (på specialudlevering) til diuretisk behandling af patienter med nyrefunktionspåvirkning.

Lægemiddelnævnet vil anbefale, at man som commitments kræver:

- Specificering af indikationen til at omhandle den forventede behandlingspopulation og ikke blot den aktuelle helt uspecifikke indikation
- Doseringsforslag til varierende grader af nyreinsufficiens

Udleveringen bør være NBS – fx nefrologiske og kardiologiske afdelinger.

J01

Konklusion:

Lægemiddelnævnet noterer sig, at det tilsvarende præparat på det danske marked ingen børneindikation har.

Det er overordentligt svært at forestille en børnepopulation, som kan dækkes af det ansøgte præparats indikationer. Der synes da heller ikke overhovedet at være tradition for dette præparats brug til børn i Danmark, hvilket måske skyldes den ganske beskedne dokumentation for præparats effekt i en ikke-veldefineret børnepopulation.

Samlet set er det svært for Lægemiddelnævnet at anbefale præparatet til de i SPC'et foreslåede indikationer på det foreliggende dokumentationsgrundlag. Skulle præparatet alligevel blive godkendt, kræves der som minimum lidt mere dokumentation for posologien og lidt flere handlingsanvisninger vedrørende kontraindikationer – nyrefunktionspåvirkning, leverfunktionspåvirkning, pågående nyreinfektion.

Udlevering af præparatet skal i givet fald være udlevering B.

N05

Konklusion

Lægemiddelnævnet tilslutter sig den medicinsk votørs konklusion, således at præparatet kan godkendes til foreslåede indikation og de deraf afledte forandringer i SPC'et.

Præparatet skal have udlevering A.

Ad pkt. 5: Meddelelser fra sekretariatet

5.1 Orientering fra Thomas Senderovitz

Thomas Senderovitz orienterede om flere emner fra Lægemiddelstyrelsen.

Nævnets medlemmer bragte ligeledes spørgsmål og emner til debat, og der var en generel diskussion af flere emner.

Blandt andet var der orientering om og generel diskussion af følgende:

- Kommissoriet for LN er under udarbejdelse. Lægemiddelstyrelsen ønsker fremover at bruge Nævnet i en bredere sammenhæng og ønsker, at der er større sammenhæng mellem sager der behandles i Lægemiddelkomiteen og sager, der forelægges Nævnet.
- Lægemiddelstyrelsens Dataanalysecenter (DAC).
Der er arbejdet på oprettelsen af Dataanalysecenteret i halvandet år. Lægemiddelstyrelsen har fået 52 mil. til byrdelettelser over en 4 årig periode. Lægemiddelstyrelsen sigter mod at Dataanalysecenteret behandler de første sager ultimo 2019.
Lægemiddelstyrelsen ønsker på sigt at se på firmaers rådata fremfor, som det er i dag, hvor vi udelukkende ser på firmaernes behandling af rådata i deres rapporter.
Centeret vil få adgang til unikke data fra firmaer samt eksempelvis indberetninger af bivirkninger og utilsigtede hændelser efter et lægemiddel er godkendt. De analyser, der udarbejdes af datacenteret, offentliggøres. Det forventes, at det nye datacenter vil medføre, at man i langt højere grad vil kunne følge et lægemiddel efter godkendelse. Dermed vil man kunne vurdere, om lægemidlet er sikkert og anvendes til de korrekte indikationer og populationer.
Lægemiddelnævnet finder, at disse analyser forventes at være meget brugbare, idet flere medlemmer af Lægemiddelnævnet mener, at mange nye lægemidler godkendt via den centrale procedure, godkendes til en meget bred indikation selvom de kun er undersøgt på en lille population. Foreløbig er der ansat en projektkøder til centeret, og en centerleder er på vej.
- Antibiotika resistens
Det er et stort problem at den humane og veterinære verden har vidt forskellig anvendelse af brug af antibiotika. Således anvendes fortsat store mængder antibiotika til produktionsdyr, hvilket har konsekvenser for antibiotikaresistens i mennesker pga. krydsresistens mellem dyr og mennesker.”
- Samarbejde med Lægemiddelstyrelser i udviklingslande
Thomas orienterede om at Lægemiddelstyrelsen har indgået en aftale med myndighederne i Etiopien. Vi skal hjælpe deres lægemiddelstyrelse med at modnes og hjælpe med at etablere et *African medicines agency*. Projektet betales af Gates foundation over en 4 årig periode.

5.2 Orientering om sager hvor Lægemiddelstyrelsen valgte ikke at følge LNs anbefaling

Maria Bruun orienterede Nævnet om, at der siden sidste møde har været 3 sager diskuteret i projektrummet, hvor Lægemiddelstyrelsen har taget Nævnets anbefaling til efterretning men ikke helt har fulgt anbefalingen:

A07

Ansøgning om at tilføje vedligeholdelse af remission til den i forvejen godkendte indikation. LN anbefalede godkendelse af indikationsudvidelsen.

Vedligeholdelse af remission er ikke en godkendt indikation i andre sammenlignelige lande og der er ikke sufficient data medsendt ansøgningen, som understøtter indikationen.

Derfor valgte Lægemiddelstyrelsen ikke at følge Nævnets anbefaling.

C03

Ansøgning om markedsføringstilladelse i Danmark, via europæisk procedure med Sverige som referenceland.

Ansøgt med indikation til behandling af hjerte insufficiens.

LN anbefalede at der i tilfælde af godkendelse blev stillet en række krav til ansøger.

C03 har, via udleveringstilladelser, været brugt i Danmark i mange år af kardiologer og har været godkendt i bl.a. Sverige.

Lægemidlet er ansøgt via *repeat use* som gør det besværligt at stille yderligere krav. Vi valgte derfor ikke at stille yderligere krav til ansøgningen. Vi fulgte LN's anbefaling om udleveringsbestemmelsen NBS, og lægemidlet kan derfor kun udleveres af nefrologer og kardiologer

J01

Generisk ansøgning via europæisk procedure, Eneste godkendte lægemiddel i DK med samme aktive substans er J01, som ikke er godkendt til børn.

I Sverige og UK, som også er med i proceduren, er J01 dog godkendt til Børn. Sverige og UK bakker derfor op omkring brugen til børn.

Nævnet var imod godkendelse til brug i børn.

Da lægemidlet allerede er godkendt til børn i Sverige og UK, og der ikke er set sikkerhedsmæssige problemer ved brugen, har vi accepteret indikationen til børn. Lægemidlet bliver dog receptpligtigt – modsat J01, som kun er godkendt til voksne og derfor er i frihandel.

I de øvrige sager fulgte Lægemiddelstyrelsen Nævnets anbefaling.

Ad pkt. 6: SAGER TIL DRØFTELSE OG BESLUTNING

6.1 Udstedelse, ændring, suspendering eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse til lægemidler

6.1.1 Centrale procedurer.

Ingen

6.1.2 Gensidige anerkendelsesprocedurer (MRP/DCP)

Ingen

6.1.3 Nationale procedurer

Ingen

6.1.4 Principielle og generelle sager eller spørgsmål

6.1.4.a. Orientering om kommende kampagne fra Lægemiddelstyrelsen om generisk substitution

Kim Helleberg afdelingsleder for enheden *apoteker og medicintilskud* orienterede om kommende kampagne fra Lægemiddelstyrelsen om generisk substitution.

Generisk substitution skaber utryghed blandt brugerne. Kampagnen skal afmystificere generisk substitution. Der laves blandt andet videoer til brug på apoteket og sociale medier.

Ældre mennesker og danskere med anden etnisk herkomst er blandt målgrupperne. Der er bred opbakning til kampagnen fra blandt andre Danske Patienter og lægeforeningen.

Der var blandet Nævnets medlemmer delte meninger, om hvorvidt en sådan kampagne kan afhjælpe nogle af de udfordringer, der ses med generisk substitution.

6.1.4.b BREXIT - seneste status på Lægemiddelområdet

MAH orienterede om Brexit inden for lægemiddelområdet om end det er vanskeligt at tale Brexit, idet det flytter sig hele tiden. Lægemiddelstyrelsen ved ikke mere end andre, og vi ved ikke, hvordan det ender, eller hvornår det bliver.

Når UK forventeligt forlader EU, bliver de et 3. land. Det betyder, at vi ikke kan få lægemidler på udleveringstilladelser fra UK, og at batch release samt batch control ikke længere må foretages af en fremstiller beliggende i UK, hvis lægemidlet skal frigives til EU.

Vi har vurderet, om der er kritiske lægemidler, som kom fra UK –og har i den forbindelse kontaktet ca. 500 firmaer.

Firmaerne har generelt været gode til at svare og er i gang med de fornødne regulatoriske aktiviteter.

Lægemiddelstyrelsen er ikke bange for forsyningsvanskeligheder pga. Brexit. Vores opfattelse er, at der ikke er lægemidler, som fremstilles i UK pt., som ikke kan erstattes af andre lægemidler. Brexit kan skabe ekstra arbejde hos lægerne, som måske er nød til at vælge andre lægemidler til deres patienter.

EMA er flyttet fra London til Amsterdam. Flytningen er, efter Lægemiddelstyrelsens opfattelse, gået godt. Der er i forbindelse med flytningen ikke skåret på udarbejdelse af assessment. EPARs er dog forsinket.

6.1.4.c Status på HES

Hanne Lomholt Larsen, sektionsleder for Regulatorisk projektledelse orienterede om HES, og hvordan referral beslutningen er implementeret i DK.

Danmark stemte under referral for at suspendere HES, men den endelige afstemning i CMD(h) endte med et flertal for at bevare HES på markedet, dog med anbefaling om risikominimerende tiltag.

I Danmark er HES kommet på udleveringstilladelser siden 22. april 2019. Det betyder, at man skal søge om tilladelse til at anvende HES. For at få tilladelsen skal personalet, der håndterer HES, have gennemgået et særligt træningsprogram.

Relevante læger er orienteret om ændringen.

6.1.4.d Halvårlig gennemgang af håndkøbslægemidler

Nævnet kunne tilslutte sig den medicinske assessors votering og anbefalede således, at Atrovent skulle forblive i udlevering HA. LN begrundede deres beslutning med lægemidlets antikolinerge virkning, de potentielt alvorlige bivirkninger, samt risiko for forstærkning af bivirkninger ved brug af andre antikolinerge lægemidler.

6.2 Overvågning af bivirkninger og andre risici ved lægemidler

6.2.1.a. Buprenorphin - Overvågningsprogrammet nedlægges.

Louise Jerup Lotz orienterede om nedlægningen af overvågningsprogrammet for buprenorphiner. Alle buprenorphiner ændrede udleveringsgruppe til A§4 den 01-01-2018, og forbruget følges således. Der er der ikke længere grund til at have et særligt overvågningsprogram for buprenorphiner. LN var enig i den beslutning.

6.2.1.b. Orientering om ny måde for distribution af DHPC (direkte sikkerhedsinformation til læger og andre sundhedsprofessionelle)

Mai Frederiksen Raun orienterede kort om ny måde at distribuere DHPC til lægerne.

Det er nu Lægemiddelstyrelsen, der udsender DHPCer og ikke længere firmaerne selv. Der var stor opbakning til dette fra Nævnet.

Det er fortsat firmaets ansvar at skrive *Dear doctor* letter. Lægemiddelstyrelsen vurderer oversættelse af DHPC og sender det herefter ud elektronisk – blandt andet sendes det ud via e-boks.

Hanne rolighed pointerede, at der kan være stor forskellighed i hvordan regionerne håndterer udmelding fra DHPCer.

Det er aftalt med Sundheds- og ældreministeriet, at processen evalueres om et år.

6.2.2 Principielle og generelle sager eller spørgsmål

Ingen

6.3 Afvejning af et lægemiddels fordele over for risici ved lægemidlet

Ingen

6.3.2 Principielle og generelle sager eller spørgsmål

Ingen

6.4 Kliniske forsøg med lægemidler

Ingen

6.4.2 Principielle og generelle sager eller spørgsmål

Ingen

Ad pkt. 7: EVENTUELT

Hanne Rolighed talte om statiner og clarithrymocin som ifølge Hanne hyppigt anvendes sammen, på trods af at interaktionen mellem disse stoffer er velkendt og er beskrevet i produktresuméerne for de relevante lægemidler. I flere produktresuméer er samtidig brug noteret som en kontraindikation.

Hanne efterlyste bedre behandlingsvejledninger.

Thomas Senderovitz gjorde opmærksom på, at vi i Lægemiddelstyrelsen godkender produktinformationer til lægemidler, men at det er Sundhedsstyrelsen (SST) og Institut for Rationel farmakoterapi (IRF) der udarbejder behandlingsvejledninger til lægerne.

Førstkommende ordinære nævnsmøde er den 27. juni 2019 i Lægemiddelstyrelsen.

Lægemiddelstyrelsen 4. juni 2019

Bjarne Ørskov Lindhardt / Maria Bruun