

KROMANN REUMERT

ADVOKATUNDERSØGELSE
VEDRØRENDE OMNISCAN

NOVEMBER 2010
ADVOKAT JENS ROSTOCK-JENSEN

KROMANN
REUMERT

INDHOLDSFORTEGNELSE SIDE 1/5

| | | |
|---------|--|----|
| 1. | INDLEDNING..... | 3 |
| 1.1 | Baggrunden for advokatundersøgelsen..... | 3 |
| 1.2 | Kommissoriet..... | 4 |
| 1.3 | Udlevering af materiale fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen | 6 |
| 1.4 | Forundersøgelsen | 9 |
| 1.5 | Om undersøgelsens metode | 10 |
| 1.6 | Medhjælp..... | 12 |
| 1.7 | Resumé | 13 |
| 2. | INTRODUKTION TIL OMNISCAN-SAGEN | 17 |
| 2.1 | Beskrivelse af de involvede myndigheder og lovgrundlaget for deres virke..... | 17 |
| 2.1.1 | Indenrigs- og Sundhedsministeriet..... | 17 |
| 2.1.2 | Sundhedsstyrelsen..... | 19 |
| 2.1.3 | Lægemiddelstyrelsen..... | 21 |
| 2.2 | Om nyresygdomme, MR-scanninger og kontrastmidler | 23 |
| 2.2.1 | Nyrepatienter og Nefrogen Systemisk Fibrose | 24 |
| 2.2.1.1 | Nefrogen Systemisk Fibrose | 24 |
| 2.2.2 | MR-scanning..... | 26 |
| 2.2.3 | Kontraststoffer til MR-scanning - Gadolinium | 27 |
| 2.2.4 | Beskrivelse af Omniscan | 28 |
| 2.3 | Den foreliggende relevante videnskabelige viden | 29 |
| 2.3.1 | Toksikologiske undersøgelser..... | 29 |
| 2.3.2 | Sammenhængen mellem bivirkningen NSF og Omniscan..... | 31 |
| 2.4 | Lægemiddelstyrelsens redegørelse om kontrastmidlet Omniscan af 27. marts 2008 | 34 |
| 3. | DET RETLIGE GRUNDLAG FOR MYNDIGHEDERNES VIRKE | 37 |
| 3.1 | Godkendelse af lægemidler | 37 |
| 3.1.1 | Variationsansøgninger..... | 40 |
| 3.1.2 | Lægemiddelstyrelsens pligt til selvstændig undersøgelse..... | 41 |
| 3.1.3 | Krav til produktresuméet..... | 43 |
| 3.2 | Ændring, suspension og tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse | 45 |
| 3.3 | Bivirkningsindberetninger | 49 |
| 3.3.1 | Bivirkningsnævnet/bivirkningsrådet..... | 50 |
| 3.3.2 | Forvaltningsretligt aspekt..... | 51 |

INDHOLDSFORTEGNELSE SIDE 2/5

| | | |
|---------|---|-----|
| 4. | DET RETLIGE GRUNDLAG FOR DISCIPLINÆRT ELLER ANSÆTTELSESRETSLIGT ANSVAR FOR EMBEDSMÆND..... | 55 |
| 4.1 | Indledende bemærkninger..... | 55 |
| 4.1.1 | Opdraget og de følgende punkters disposition..... | 55 |
| 4.1.2 | Generelt om embedsmandsansvaret og de tilgængelige retskilder..... | 55 |
| 4.1.2.1 | Retskilderne..... | 55 |
| 4.1.2.2 | Tjenestemænd og overenskomstansatte..... | 57 |
| 4.2 | Tjenesteforseelsbegrebet..... | 57 |
| 4.2.1 | Betingelserne for, at der foreligger en tjenesteforseelse..... | 57 |
| 4.2.2 | Det objektive brud..... | 58 |
| 4.2.3 | Subjektiv tilregnelser..... | 59 |
| 4.2.4 | Kravet om grovhed..... | 60 |
| 4.2.5 | Retsvildfarelse..... | 60 |
| 4.2.6 | Opportunitetsprincippet..... | 61 |
| 4.3 | Chefers tjenstlige ansvar og betydningen af en chefs godkendelse af en kritisk disposition..... | 62 |
| 4.3.1 | Chefers deltagelse i beslutningsprocessen..... | 62 |
| 4.3.2 | Ledelsesansvaret..... | 63 |
| 4.4 | Relationen mellem embedsmænd og ministre..... | 63 |
| 4.5 | Det tidsmæssige aspekt..... | 66 |
| 5. | DET FAKTUELLE FORLØB..... | 72 |
| 5.1 | Godkendelsen af Omnican samt senere ændringer hertil..... | 73 |
| 5.1.1 | Indlevering af ansøgning om markedsføringstilladelse den 3. februar 1993..... | 73 |
| 5.1.2 | Ændring i indikation - 22. juli 1994..... | 77 |
| 5.1.3 | Ændring af dosering fra 0,1 mmol til 0,3 mmol/kg legemsvægt - 9. august 1995..... | 78 |
| 5.1.4 | Ændring af indikation til generel MRI - 31. juli 1996..... | 81 |
| 5.1.5 | Ændring af kontraindikation - 30. marts 1998..... | 82 |
| 5.1.6 | Udvidelse af anvendelsesområde, yderligere bivirkninger - 17. august 1999..... | 91 |
| 5.1.7 | Udvidelse af indikation - 1. august 2005..... | 92 |
| 5.1.8 | Genindførelse af kontraindikation - 5. februar 2007..... | 93 |
| 5.2 | Bivirkningsindberetninger..... | 95 |
| 5.2.1 | Periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR)..... | 95 |
| 5.2.1.1 | Periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter frem til 31. januar 2006..... | 96 |
| 5.2.1.2 | Periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter efter 1. februar 2006..... | 101 |
| 5.2.2 | Bivirkningsindberetning fra 2003 fra Bispebjerg Hospital..... | 104 |
| 5.2.3 | Indberetninger af NSF fra Herlev Hospital..... | 106 |
| 5.2.4 | Yderligere bivirkningsindberetninger..... | 108 |
| 5.2.5 | Patientforsikringen..... | 109 |

INDHOLDSFORTEGNELSE SIDE 3/5

| | | |
|----------|---|-----|
| 5.3 | Henvendelse fra Herlev Hospital til Embedslægeinstitutionen for Københavns Amt | 110 |
| 5.4 | Forløbet fra 2006 til februar 2007..... | 112 |
| 5.4.1 | Kontakt til indehaveren af markedsføringstilladelsen | 112 |
| 5.4.2 | Lægemiddelstyrelsens kommunikation vedrørende mistanke om NSF-bivirkninger | 116 |
| 5.4.3 | EU's bivirkningskomité..... | 122 |
| 5.4.4 | Bivirkningsrådet..... | 124 |
| 5.4.5 | Skejby Sygehus, oktober 2006..... | 125 |
| 5.5 | Forløbet fra februar 2007 til februar 2009 | 126 |
| 5.5.1 | Retrospektive undersøgelser 2008-2009..... | 127 |
| 5.6 | Politisk involvering | 130 |
| 5.6.1 | Ministerens viden op til sagens start i marts 2006..... | 130 |
| 5.6.2 | Ministerens viden efter sagens start i marts 2006 | 130 |
| 5.6.2.1 | Spørgsmål 178-181 fra Folketingets Sundhedsudvalg af den 9. februar 2007 | 130 |
| 5.6.2.2 | Folketingsspørgsmål nr. S 736, S 739 og S 740 af den 27. februar 2008..... | 132 |
| 5.6.2.3 | Spørgsmål nr. 237-239 fra Folketingets Sundhedsudvalg af den 18. marts 2008..... | 133 |
| 5.6.2.4 | Folketingsspørgsmål nr. S 914 og S 915 af den 18. marts 2008 | 134 |
| 5.6.2.5 | Spørgsmål nr. 269 fra Folketingets Sundhedsudvalg og Folketingsspørgsmål nr. S 959 - S 961 af den 9. april 2008 | 135 |
| 5.6.2.6 | Folketingsspørgsmål nr. S 1141 og S 1143 af den 9. april 2008 | 136 |
| 5.6.2.7 | Spørgsmål nr. 312-316 fra Folketingets Sundhedsudvalg af den 16. april 2008..... | 136 |
| 5.6.2.8 | Samrådspørgsmål Q af den 23. april 2008..... | 138 |
| 5.6.2.9 | Spørgsmål nr. 340 fra Folketingets Sundhedsudvalg af den 25. april 2008 | 138 |
| 5.6.2.10 | Folketingsspørgsmål nr. S 954 af den 20. januar 2009 | 139 |
| 5.6.2.11 | Samrådspørgsmål Q og R af den 4. februar 2009..... | 139 |
| 5.6.2.12 | Spørgsmål nr. 256-263 fra Folketingets Sundhedsudvalg af den 10. februar 2009 | 140 |
| 5.6.2.13 | Folketingsspørgsmål nr. S 1188 af den 26. februar 2009..... | 141 |
| 5.6.2.14 | Yderligere folketingspørgsmål | 142 |
| 5.6.3 | Forhold, som ministeren ikke blev informeret om..... | 142 |
| 5.6.3.1 | Spørgsmål nr. 256 fra Folketingets Sundhedsudvalg..... | 143 |
| 5.6.3.2 | Folketingsspørgsmål S 1188 | 145 |
| 6. | VURDERING AF DE INVOLVEREDE MYNDIGHEDER | 151 |
| 6.1 | Lægemiddelstyrelsen | 151 |
| 6.1.1 | Godkendelsen af Omnican - markedsføringstilladelsen af 18. januar 1994 | 151 |
| 6.1.2 | Ændringerne til godkendelsen..... | 154 |
| 6.1.2.1 | Ændringer til godkendelsen, som ikke giver anledning til at udtale kritik af Sundhedsstyrelsen/Lægemiddelstyrelsen | 154 |
| 6.1.2.2 | Fjernelse af kontraindikationen 30. marts 1998 for patienter med "svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)" | 158 |

INDHOLDSFORTEGNELSE SIDE 4/5

| | | |
|---------|--|-----|
| 6.1.2.3 | Lægemiddelstyrelsens bidrag til besvarelse af spørgsmål til ministeren | 161 |
| 6.1.3 | Bivirkningsindberetning fra 2003 fra Bispebjerg Hospital | 164 |
| 6.1.4 | Bivirkningsindberetninger, herunder PSUR'er | 165 |
| 6.1.5 | Indberetninger af NSF fra Herlev Hospital | 166 |
| 6.1.5.1 | Kritikpunkter | 170 |
| 6.1.6 | Lægemiddelstyrelsens Omniscan-redegørelse af 27. marts 2008 | 175 |
| 6.2 | Sundhedsstyrelsen | 177 |
| 6.2.1 | Henvendelse fra Herlev Hospital til Embedslægeinstitutionen for Københavns Amt | 177 |
| 6.3 | Indenrigs- og Sundhedsministeriet | 179 |
| 6.4 | Myndighedernes samlede håndtering | 179 |
| 7. | VURDERING AF GRUNDLAGET FOR AT INDLEDE SAGER OM DISCIPLINÆRT ELLER ANSÆTTELSESMÆSSIGT ANSVAR MOD ENKELTE EMBEDSMÆND | 184 |
| 7.1 | Indledende bemærkninger | 184 |
| 7.2 | Fjernelse af kontraindikationen 30. marts 1998 for patienter med "svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)" | 185 |
| 7.2.1 | Konklusionen vedrørende ansvar for myndigheder i relation til fjernelse af kontraindikation i 1998 | 185 |
| 7.2.2 | Ansøgningen om fjernelse af kontraindikationen i 1997 | 185 |
| 7.2.3 | Koordinator Lisbeth Bregnhøj | 186 |
| 7.2.4 | Medicinsk votør Carsten Sand Petersen | 186 |
| 7.2.4.1 | Tjenstlig fejl | 186 |
| 7.2.4.2 | Grovhed | 189 |
| 7.2.4.3 | Tilregnelser | 190 |
| 7.2.4.4 | Tidsmæssige aspekter | 191 |
| 7.2.4.5 | Ledelsesmæssigt ansvar | 191 |
| 7.2.5 | Koordinator Kristina Bech Jensen | 192 |
| 7.3 | Håndtering af bivirkningsindberetninger marts 2006 til februar 2007 | 194 |
| 7.3.1 | Konklusionen vedrørende ansvar for myndigheder i relation til håndteringen af bivirkningsindberetninger marts 2006 til februar 2007 | 194 |
| 7.3.2 | Modtagelsen af indberetningerne fra Herlev Sygehus og indledning af sagsbehandlingen | 194 |
| 7.3.3 | Manglende gennemgang af Lægemiddelstyrelsens egen Omniscan-sag | 195 |
| 7.3.4 | For sen iværksættelse af effektive foranstaltninger | 195 |
| 7.4 | Lægemiddelstyrelsens Omniscan-redegørelse af 27. marts 2008 | 201 |
| 7.4.1 | Konklusion vedrørende Lægemiddelstyrelsens Omniscan-redegørelse af 27. marts 2008 | 201 |
| 7.4.2 | Udarbejdelsen af Lægemiddelstyrelsens Omniscan-redegørelse | 202 |
| 7.4.3 | Per Helboe | 202 |
| 7.4.4 | Karsten Jørgensen | 203 |

INDHOLDSFORTEGNELSE SIDE 5/5

| | | |
|-------|---|-----|
| 7.5 | Lægemiddelstyrelsens bidrag til besvarelse af spørgsmål til ministeren..... | 204 |
| 7.5.1 | Konklusionen vedrørende ansvar for myndigheder i relation til bidrag til besvarelse af spørgsmål fra Folketinget til ministeren..... | 204 |
| 7.5.2 | Væsentlig ny viden i februar 2009 | 204 |
| 7.5.3 | Besvarelsen af folketingsspørgsmål nr. 256 og S 1188 | 205 |
| 7.5.4 | Krav til embedsmænd ved udarbejdelse af bidrag til ministerens besvarelse af spørgsmål fra Folketinget | 207 |
| 7.5.5 | Karsten Jørgensen..... | 208 |
| 7.5.6 | Per Helboe | 210 |
| 7.5.7 | Jytte Lyngvig..... | 212 |
| 7.5.8 | Henrik G. Jensen | 213 |
| 7.6 | Håndteringen af det videre forløb over for de embedsmænd, hvor jeg har vurderet, at der er grundlag for at rejse sag om muligt ansættelsesretligt ansvar..... | 213 |
| | BILAGSFORTEGNELSE | 216 |
| | BILAG 1 – Ordliste | |
| | BILAG 2 – Personer | |
| | BILAG 3 – Kronologi | |

| | | |
|-----|---|----|
| 1. | INDLEDNING | 3 |
| 1.1 | Baggrunden for advokatundersøgelsen..... | 3 |
| 1.2 | Kommissoriet | 4 |
| 1.3 | Udlevering af materiale fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen..... | 6 |
| 1.4 | Forundersøgelsen | 9 |
| 1.5 | Om undersøgelsens metode..... | 10 |
| 1.6 | Medhjælp | 12 |
| 1.7 | Resumé..... | 13 |

1. **INDLEDNING**

1.1 **Baggrunden for advokatundersøgelsen**

Kontrastmidlet Omniscan blev i 1994 godkendt af Lægemiddelstyrelsen til brug i Danmark. Omniscan var oprindeligt kontraindiceret til brug for nyrepatienter med svær nyreinsufficiens ved MR-scanning. På foranledning af indehaveren af markedsføringstilladelsen blev kontraindikationen fjernet i 1998 af Lægemiddelstyrelsen, hvorefter Omniscan ligeledes blev anvendt til nyrepatienter og i samme dosis som til andre patienter.

Herlev Hospital rettede i august 2005 henvendelse til Embedslægeinstitutionen for Københavns Amt vedrørende en ophobning af uforklarlige sygdomstilfælde hos dialysepatienter.

I marts 2006 indberettede Herlev Hospital på baggrund af interne undersøgelser 15 bivirkningsindberetninger vedrørende Omniscan og Nefrogen Systemisk Fibrose (NSF) til Lægemiddelstyrelsen. Yderligere 5 indberetninger af NSF blev indleveret fra samme hospital i maj 2006.

I februar 2007 blev Omniscan igen kontraindiceret til brug for nyrepatienter med svær nyreinsufficiens ved MR-scanning.

Lægemiddelstyrelsen er den 27. marts 2008¹ fremkommet med en længere redegørelse om forløbet i forbindelse med godkendelsen af Omniscan og efterfølgende ændringer til markedsføringstilladelsen samt sagsbehandlingen i forbindelse med bivirkningsindberetningerne vedrørende blandt andet Omniscan.

Denne redegørelse medførte en større undersøgelse på samtlige af landets hospitaler af yderligere mulige tilfælde af NSF som følge af MR-scanning med Omniscan og andre gadoliniumholdige kontrastmidler.

Undersøgelsen på Århus Universitetshospital Skejby viste, at der var betydelig flere potentielt NSF-ramte patienter end først antaget. Hospitalet offentliggjorde således i januar 2009 oplysninger om, at man foreløbigt havde mistanke om yderligere 34 tilfælde af NSF som følge af brug af gadoliniumholdige kontrastmidler. Dette tal skal lægges sammen med det på daværende tidspunkt samlede antal indberettede tilfælde af NSF i Danmark på 32.

Denne oplysning gav Folketingets Sundhedsudvalg anledning til at kalde den daværende minister for sundhed og forebyggelse i samråd den 4. februar 2009.

¹ Lægemiddelstyrelsen: *Redegørelse om kontrastmidlet Omniscan*, 27. marts 2008.

Den 5. februar 2009 meddelte ministeren, at han ville iværksætte en uvildig undersøgelse af forholdene vedrørende Omniscan.

Advokatundersøgelsen blev iværksat 9. oktober 2009.

1.2 **Kommissoriet**

Efter at den daværende minister for sundhed og forebyggelse den 5. februar 2009 havde meddelt, at han ville iværksætte en uvildig undersøgelse af sagen, blev rammerne for undersøgelsen fastlagt i følgende kommissorium af 24. august 2009²:

"I foråret 2008 var der i pressen omtale af en dansk undersøgelse, der viste, at mindst 60 danskere var blevet invalide eller var døde efter brug af lægemidlet Omniscan. Lægemidlet er et kontrastmiddel, som bruges ved MR-scanninger.

I den anledning udarbejdede Lægemiddelstyrelsen den 27. marts 2008 – efter anmodning fra ministeren for sundhed og forebyggelse – en samlet redegørelse om kontrastmidlet Omniscan. Redegørelsen vedrørte bl.a. Lægemiddelstyrelsens sagsbehandling, siden styrelsen i foråret 2006 modtog indberetninger fra Herlev Hospital om 20 patienter med nedsat nyrefunktion, som i perioden 2003 til 2006 havde fået bivirkninger i form af sygdommen nefrogen systemisk fibrose (NSF) ved brug af Omniscan.

På baggrund af redegørelsen anmodede ministeren regionsrådene om at undersøge, hvor mange patienter der måtte antages at have fået NSF ved brug af Omniscan og andre gadoliniumholdige kontrastmidler. Formålet med undersøgelsen var at give patienter med mistanke om NSF mulighed for at søge om erstatning hos Patientforsikringen.

I september 2008 udarbejdede Lægemiddelstyrelsen herefter en rapport om resultaterne fra denne undersøgelse. Rapporten viste, at der på landsplan var 32 konstaterede tilfælde af NSF, hvilket omtrent svarede til det antal indberetninger, som styrelsen havde modtaget gennem det almindelige indberetningssystem for lægemiddelbivirkninger. Af rapporten fremgik endvidere, at Skejby Sygehus endnu ikke havde afsluttet sin undersøgelse.

Skejby Sygehus meddelte på et pressemøde i januar 2009, at hospitalet havde mistanke om, at der i forhold til den oprindelige vurdering forelå yderligere tilfælde af NSF. Ved en endnu ikke afsluttet gennemgang af 438 patientjournaler fra perioden 1997-2007 har hospitalet foreløbig identificeret 34 personer, som formodes at have fået NSF. Heraf er 19 i live og 15 døde.

Denne oplysning gav Folketingets Sundhedsudvalg anledning til at kalde ministeren for sundhed og forebyggelse i samråd den 4. februar 2009.

Den 5. februar 2009 meddelte ministeren, at han vil iværksætte en uvildig undersøgelse af sagen.

På denne baggrund ønskes gennemført en uvildig advokatundersøgelse af det faktiske begivenhedsforløb i forbindelse med de beslutninger og den

² Meningsforstyrrende stavfejl er rettet i de gengivne citater i nærværende redegørelse.

sagsbehandling, der er foretaget i Lægemiddelstyrelsen, Sundhedsstyrelsen og Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse i forhold til kontrastmidlet Omniscan.

Undersøgelsen skal vedrøre perioden fra ansøgning om godkendelse af Omniscan i Danmark blev indgivet til Sundhedsstyrelsens lægemiddelafdeling den 4. februar 1993 og frem til den 4. februar 2009.

Undersøgelsen af det faktiske begivenhedsforløb i perioden skal omfatte en redegørelse for, hvornår de nævnte myndigheder fik kendskab til mistanken om sammenhængen mellem anvendelsen af kontrastmidlet og NSF, og en vurdering af myndighedernes håndtering af sagen i lyset af oplysninger fremsat i den offentlige debat og i forhold til de foreliggende videnskabelige oplysninger.

For så vidt angår Lægemiddelstyrelsens godkendelse af Omniscan, skal undersøgelsen herunder omfatte spørgsmålene om, hvorvidt grundlaget herfor var fagligt og videnskabeligt tilstrækkeligt, hvorvidt produktresuméerne i undersøgelsesperioden var mangelfulde, og hvorvidt godkendelsesgrundlag og produktinformation i øvrigt var i overensstemmelse med dagældende EU-lovgivning og -retningslinjer.

Herudover skal undersøgelsen omfatte spørgsmålet om, hvorvidt Lægemiddelstyrelsens grundlag for at ændre i godkendelsen af og produktresuméerne for Omniscan var fagligt og videnskabeligt tilstrækkeligt, herunder i forhold til truffe beslutninger om at fjerne kontraindikationen mod brug af kontraststoffet ved MR-scanning af nyrepatienter og om at ændre doseringen for bl.a. nyrepatienter.

I forhold til Lægemiddelstyrelsens løbende overvågning af Omniscan skal undersøgelsen omfatte spørgsmålet om, hvorvidt der er handlet fagligt korrekt og rettidigt i forhold til:

- De indberetninger om bivirkninger ved Omniscan, der er foretaget i den periode, som undersøgelsen omfatter, herunder i forhold til den indberetning om Omniscan fra 2003, der har medført erstatning fra Patientforsikringen, og i forhold til indberetningerne fra Herlev Hospital i 2006.*
- De periodiske sikkerhedsopdateringer og eventuelt andre sikkerhedsoplysninger fra producenten.*
- Oplysninger fra Patientforsikringen om sager om erstatning for lægemiddelskader i forbindelse med brug af Omniscan, herunder den nævnte sag fra 2003 om erstatning for brug af Omniscan.*
- Den øvrige overvågning af Omniscan i samarbejde med indehaveren af markedsføringstilladelsen, herunder overvågningen af oplysninger i den fælles europæiske bivirkningsdatabase.*
- Opretholdelse af godkendelsen af Omniscan.*

I forhold til Sundhedsstyrelsens og Ministeriet for Sundhed og Forebyggelses beslutninger og sagsbehandling vedrørende Omniscan, skal undersøgelsen især omfatte Sundhedsstyrelsens behandling af en henvendelse den 15. september 2005 fra Embedslægeinstitutionen for Københavns Amt (nu Embedslægerne Hovedstaden) om en række uforklarlige sygdomstilfælde hos dialysepatienter på Herlev Hospital samt Ministeriet for Sundhed og Forebyggelses behandling af den sag fra 2003 om erstatning for brug af Omniscan, der er nævnt ovenfor.

Endelig skal undersøgelsen omfatte den samlede opgavefordeling mellem Lægemiddelstyrelsen, Sundhedsstyrelsen og Ministeriet for Sundhed og

Forebyggelse vedrørende de beslutninger og den sagsbehandling, der er foretaget i forhold til Omnican.

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse skal anmode Dem om at forestå undersøgelsen.

Advokatundersøgelsen skal bygge på en gennemgang af alt foreliggende materiale i Lægemiddelstyrelsen, Sundhedsstyrelsen og Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse vedrørende de forhold og den periode, der som nævnt ovenfor er genstand for undersøgelsen.

De vil fra udlandet kunne indhente bistand fra uvildige personer med særlig lægefaglig og lægemiddelfaglig indsigt.

Der kan ikke foretages afhøringer af eller indhentes udtalelser eller lignende fra implicerede embedsmænd eller andre.

På baggrund af den nævnte gennemgang af sagsmaterialet anmodes De om at foretage en vurdering af, om der blandt de nævnte myndigheder er begået fejl og forsømmelser, og i så fald om der er grundlag for at indlede sager om disciplinært eller ansættelsesretligt ansvar mod bestemte embedsmænd. I givet fald anmodes De om at udarbejde udkast til tjenstlig indberetning mv. vedrørende den eller de pågældende personer.

Som led i vurderingen af embedsmændenes forhold skal det på baggrund af ovennævnte undersøgelse af det faktiske begivenhedsforløb endvidere undersøges og beskrives, i hvilket omfang ministre har været inddraget i sagen.

Indledningsvis anmodes De om at foretage et foreløbigt gennemsyn af det nævnte materiale om sagen med henblik på at vurdere, om materialet skønnes at give et tilstrækkeligt grundlag for en faktuel belysning af sagen og for en vurdering af de omtalte forhold, og skriftligt underrette ministeren for sundhed og forebyggelse om Deres opfattelse vedrørende dette spørgsmål. I bekræftende fald bedes De fortsætte undersøgelsen og afgive en skriftlig redegørelse herom til ministeren.

Resultatet af den nævnte foreløbige vurdering og af en eventuel undersøgelse vil blive offentliggjort.

Advokatundersøgelsen skal afsluttes snarest muligt."

1.3 Udlevering af materiale fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen

I brev af 9. oktober 2009 fra den daværende minister for sundhed og forebyggelse blev jeg anmodet om at gennemføre en undersøgelse af forholdene vedrørende godkendelse og anvendelse af lægemidlet Omnican.

Jeg modtog materialet til brug for undersøgelsen successivt fra ministeriet, Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen, og jeg havde den 30. oktober 2009 modtaget det samlede materiale på nær en enkelt sag, der var bortkommet, men som senere blev fundet og fremsendt.

Som led i foretagelsen af advokatundersøgelsen om Omniscan-sagen, har jeg fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen fået bekræftet, at jeg har modtaget alt materiale vedrørende Omniscan-sagen. Som følge af omfanget af materialet, blev dette fremsendt i flyttekasser, hvor de enkelte sager var opdelt i charteks med en liste over de indeholdte dokumenter i hver sag.

Der var imidlertid ikke i alle tilfælde overensstemmelse mellem listerne over materialet og det faktiske materiale i de enkelte sager, og det var derfor ikke muligt at danne sig et overblik over det samlede materiale alene på baggrund af de udleverede sagslister. Samtidig var de enkelte dokumenter i de fremsendte sager ikke i alle tilfælde tilstrækkeligt sorteret, således at e-mails, breve, rapporter mv. ofte lå sammenblandet i samme sag.

Det har derfor været nødvendigt at foretage en komplet gennemgang og indeksering af det fremsendte materiale, dels for at skabe et overblik over det meget omfattende materiale, dels for at udarbejde et indeks med referencer til de enkelte dokumenter, som kunne anvendes som hjælperedskab i det videre arbejde med kommissoriet. Indekseringen af materialet har som følge af materialets omfang været særdeles tidskrævende.

Det fremsendte materiale er efter modtagelsen blevet fordelt på 58 mapper (A4 ringbind), indeholdende materiale fra hovedsageligt Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen. Hertil kommer samlet 99 mapper med materiale vedrørende Lægemiddelstyrelsens godkendelse af Omniscan samt 5 mapper med medicinske voteringer og korrespondance mellem Lægemiddelstyrelsen og indehaveren af markedsføringstilladelsen. Nedenfor følger en oversigt over journalnumrene indeholdt i de enkelte mapper.

Materiale fra ministeriet for sundhed og forebyggelse (i alt ca. 1000 akter):

- Mappe 1-4: J.nr. 2008-13009-633.
- Mappe 5: J.nr. 2007-13009-456, j.nr. 2008-13009-625, j.nr. 2008-13009-626, j.nr. 2009-13009-756, j.nr. 2009-13009-752, j.nr. 2009-13009-754, j.nr. 2008-13009-649, j.nr. 2009-13009-757.
- Mappe 6: J.nr. 2008-13009-670.
- Mappe 7: J.nr. 2008-13001-503, j.nr. 2008-13001-515, j.nr. 2008-13001-516, j.nr. 2008-13009-624, j.nr. 2008-13009-627.
- Mappe 8: J.nr. 2008-13009-644, j.nr. 2008-13009-647, j.nr. 2008-13009-659, j.nr. 2008-13009-656.
- Mappe 9: J.nr. 2008-16200-107.

- Mappe 10: J.nr. 0900110, j.nr. 0900113, j.nr. 0900112, j.nr. 2008-16201-79, j.nr. 2009-16200-154.
- Mappe 11: J.nr. 2007-16202-421, j.nr. 2007-16202-420, j.nr. 2007-16202-419, j.nr. 2007-16202-418, j.nr. 2003-16202-75, j.nr. 06-3263 PJ SEK2, j.nr. 0900376, j.nr. 0902913, j.nr. 0900388.

Materiale fra Lægemiddelstyrelsen (i alt ca. 3000 akter):

- Mappe 1-9: J.nr. 0811-1322.
- Mappe 10: J.nr. 3215-57, j.nr. 3212-346, j.nr. 3202-64, j.nr. 3202-2394, j.nr. 3202-2432, j.nr. 3202-2430, j.nr. 3202-2437, j.nr. 3202-2662, j.nr. 3202-2543, j.nr. 3215-90, j.nr. 3202-2433, j.nr. 3202-2435.
- Mappe 11: J.nr. 3202-2436, j.nr. 3204-46, j.nr. 0811-1370, j.nr. 0811-1371, j.nr. 0811-1373.
- Mappe 12: J.nr. 0811-1383, j.nr. 0811-1383, j.nr. 0811-1393, j.nr. 0811-139, j.nr. 1121-509, j.nr. 1121-682, j.nr. 1121-683.
- Mappe 13: J.nr. 1121-684, j.nr. 1121-686, j.nr. 1121-687.
- Mappe 14: J.nr. 0811-1036, j.nr. 0811-1238, j.nr. 0811-1328, j.nr. 0811-1273, j.nr. 0811-1296, 1121-688.
- Mappe 15: J.nr. 1121-699, j.nr. 1121-704, j.nr. 1121-706, j.nr. 1121-714, j.nr. 1121-715, j.nr. 1121-759.
- Mappe 16: J.nr. 1121-862, j.nr. 1121-872, j.nr. 1121-874.
- Mappe 17: J.nr. 1121-875, j.nr. 1121-881, j.nr. 1121-883, j.nr. 1121-959/2009, j.nr. 1199-309, j.nr. 3200-1515/2, j.nr. 3200-1575, j.nr. 3200-1740.
- Mappe 18: J.nr. 3202-539, j.nr. 3202-1447, j.nr. 3202-1524, j.nr. 3202-1576, j.nr. 3202-1605, j.nr. 3202-1619, j.nr. 3202-1716, j.nr. 3202-1719, j.nr. 3202-2007, j.nr. 3202-2011, j.nr. 3202-2087, j.nr. 3202-2136, j.nr. 3202-2191, j.nr. 3202-2677, j.nr. 3313-620.
- Mappe 19-22: J.nr. 3206-1137.
- Mappe 23: J.nr. 0811-1335.
- Mappe 24: J.nr. 0811-1336.

J.nr. 05-110 er dubletter fra Lægemiddelstyrelsen og er således også indeholdt i ovennævnte materiale (i alt ca. 1250 akter).

Sundhedsstyrelsens materiale er ikke journaliseret med journalnumre, men fylder i alt tre mapper.

1.4 Forundersøgelsen

Ved ministerens brev af 9. oktober 2009 blev jeg i første række bedt om at gennemføre en forundersøgelse og skriftligt underrette ministeren om resultatet heraf.

Denne underretning skete ved brev af 14. april 2010, hvor jeg skrev følgende:

"I brev af 9. oktober 2009 fra den daværende minister for sundhed og forebyggelse blev jeg anmodet om at gennemføre en undersøgelse af forholdene vedrørende godkendelse og anvendelse af lægemidlet Omnican. I første række blev jeg bedt om at gennemføre en forundersøgelse og skriftligt underrette ministeren om resultatet heraf.

Ifølge pkt. 4 i kommissoriet for min undersøgelse er formålet med forundersøgelsen at vurdere, om det materiale, der er nævnt i kommissoriet, skønnes at give et tilstrækkeligt grundlag for en faktisk belysning af sagen og for en vurdering af de omtalte forhold.

Forundersøgelsen er nu tilendebragt. På grundlag af denne første gennemgang af materialet vurderer jeg, at det giver fornøden anledning til at fortsætte undersøgelsen af de forhold, der fremgår af kommissoriet, og jeg vurderer også, at det modtagne materiale giver et tilstrækkeligt grundlag for en faktisk belysning af sagen og en vurdering af de i kommissoriet omtalte forhold.

Jeg fortsætter derfor undersøgelsen i overensstemmelse med kommissoriet.

Jeg bemærker, at der fortsat mangler en sag fra Lægemiddelstyrelsen j.nr. 5339-240-1996 Alvorlige uventede bivirkninger uden for EU (Omniscan) vedrørende perioden 1996-1998. Jeg er dog enig i oplysninger fra Lægemiddelstyrelsen om, at det faktiske indhold af denne sag burde være dækket af de periodiske sikkerhedsopdateringer (PSUR'erne) i perioden. Jeg har imidlertid noteret, at der for de efterfølgende perioder ikke synes at være fuld overensstemmelse mellem PSUR'erne og indberetningerne uden for EU. Jeg vil derfor bede Lægemiddelstyrelsen om endnu en gang at undersøge, hvorvidt det er muligt at finde den pågældende sag.

Der er desuden enkelte dokumenter i nogle af sagerne, som mangler, selvom journaliseringen viser, at de burde findes i sagerne. Jeg vil derfor rette henvendelse herom direkte til styrelserne.

Manglerne er dog ikke af en sådan karakter, at det påvirker gennemførelsen af selve undersøgelsen.

Endelig agter jeg at anmode Patientforsikringen om at give mig kopi af al korrespondance mellem Patientforsikringen og Lægemiddelstyrelsen, idet det af materialet fra Lægemiddelstyrelsen synes at fremgå, at styrelsen ikke nødvendigvis er i besiddelse af alt dette materiale.

Det er fortsat mit skøn, at den endelige redegørelse i sagen vil kunne forelægges ministeren senest den 1. oktober 2010, idet jeg naturligvis vil bestræbe mig på at færdiggøre arbejdet før."

Lægemiddelstyrelsen har efterfølgende fundet den manglende sag "Alvorlige bivirkninger uden for EU (Omniscan)". Jeg har efter en yderligere gennemgang vurderet, at det materiale, der blev fremlagt vedrørende Patientforsikringens håndtering af sagerne vedrørende Omniscan, var tilstrækkeligt. Derudover er de få dokumenter, der mangler i enkelte sager, tilgængelige i andre af de fremlagte sager.

Jeg har fra specialkonsulent Hanne Bonne Jørgensen, Indenrigs- og Sundhedsministeriet, modtaget oplysninger om en række i denne redegørelse omtalte personers ansættelsesforhold. Disse oplysninger er gengivet i bilag 2 til denne redegørelse. Jeg har fra Lægemiddelstyrelsen fået bekræftet, at alle personer, som nævnes i bilaget, er/var lønmodtagere i styrelsen. Som bilag 1 til denne redegørelse er vedlagt en forklaring af ord og forkortelser, som er anvendt i løbet af redegørelsen, og som bilag 3 er vedlagt en kronologisk tidslinje over det samlede forløb i Omniscan-sagen.

Som opfølgning på mit brev af 14. april 2010 havde jeg tirsdag den 14. september 2010 en kort samtale med specialkonsulent Hanne Bonne Jørgensen fra ministeriet, hvor jeg meddelte, at redegørelsen ikke ville kunne nå at være færdig til den 1. oktober 2010, men ville blive afleveret i løbet af oktober 2010.

Det blev efterfølgende på ministeriets foranledning aftalt, at konklusionerne i redegørelsen skulle præsenteres for ministeren på et møde den 8. november 2010.

1.5 **Om undersøgelsens metode**

Redegørelsen er udarbejdet på grundlag af den modtagne skriftlige dokumentation fra ministeriet og de to styrelser. Ministeriet, Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen har således bekræftet, at jeg har fået adgang til at gennemgå samtlige akter fra ministeriet, Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen, der vedrører enten Omniscan direkte eller gadolinumholdige kontrastmidler.

Mine medhjælpere advokat Michael Pitzner-Bruun og Nathalie Blicher Danielsen har henholdsvis den 6. november 2009 og 9. december 2009 haft møde med ministeriet og Lægemiddelstyrelsen med henblik på at få overblik over den anvendte journaliseringspraksis.

I overensstemmelse med mit kommissorium har jeg ikke indhentet mundtlige udtalelser fra de implicerede myndigheder, ligesom jeg ikke har afhørt de personer, der har været involveret i Omniscan-sagen.

Jeg har ikke lægefaglig baggrund, og da det foreliggende kommissorium blandt andet indebærer vurderinger af det videnskabelige grundlag for godkendelsen af Omniscan, har jeg i overensstemmelse med mit kommissorium fået tilladelse af ministeriet til som

led i min undersøgelse at kontakte en uvildig lægefaglig ekspert. Efter aftale med ministeriet rettede jeg således den 12. maj 2010 henvendelse til Läkemedelsverket i Sverige med henblik på, at de kunne bringe en uvildig svensk ekspert i forslag. Läkemedelsverket anbefalede at kontakte enten Svensk Förening för Bild och Funktionsmedicin eller professor Håkan Ahlström fra Uppsala Universitets Hospital.

Jeg valgte at kontakte professor Ahlström, som indvilligede i at bistå mig med de lægefaglige og videnskabelige vurderinger. Jeg har således med professor Ahlström blandt andet drøftet, i) om de godkendelser Lægemedelstyrelsen, har givet, er baseret på den nødvendige videnskabelige dokumentation, ii) hvornår en sammenhæng mellem et stof og en given virkning kan siges videnskabeligt eller lægefagligt at være etableret og iii) lægefaglige forhold i relation til Lægemedelstyrelsens håndtering af produktgodkendelsen, variationsændringerne og bivirkninger. Derudover har professor Ahlström medvirket til beskrivelsen vedrørende nyre, kontraststoffer og MR-scanning.

Professor Ahlström er bekendt med vurderingerne og konklusionerne i denne rapport, og han kan tilslutte sig de videnskabelige og lægefaglige beskrivelser samt konklusioner, der drages i rapporten.

Endvidere har jeg gennemgået diverse medicinsk litteratur og studier indeholdt i Omniscan-godkendelsessagen³ og de øvrige dele af Omniscan-godkendelsessagen samt materiale fra Lægemedelstyrelsen og studier og litteratur, der har været henvist til i medierne.

Der er i redegørelsen en række faktuelle forhold og vurderinger, der gentages flere steder i forskellige sammenhænge. Dette er valgt primært af hensyn til redegørelsens læsevenlighed, men også for at begrænse behovet for krydsrefere mellem de forskellige punkter i denne relativt omfattende redegørelse.

Jeg finder anledning til at gøre en enkelt bemærkning vedrørende afgrænsningen af perioden for min undersøgelse til 4. februar 1993 - 4. februar 2009. Min undersøgelse har vist, at der i det modtagne materiale er dokumentation, som ligger umiddelbart efter 4. februar 2009, men som vedrører den forudgående periode, og som - efter min mening - er af betydning for en korrekt gennemførelse af min undersøgelse.

Jeg har derfor valgt at inkludere dette materiale i min redegørelse. Jeg orienterede ministeren herom ved brev af 12. oktober 2010, og ministeren bekræftede ved brev af 14. oktober 2010⁴, at det pågældende materiale kunne inkluderes i min redegørelse.

³ J.nr. 2810-15406-1993.

⁴ Sagsnr.: 0901581, Dok.nr.: 329109: Brev af 14. oktober 2010.

1.6 Medhjælp

Gennem hele undersøgelsesforløbet har jeg været bistået af advokat Michael Pitzner-Bruun, Kromann Reumert.

Advokatfuldmægtig Jakob Dahl Mikkelsen og advokatfuldmægtig Julie Hoffmeyer, begge Kromann Reumert, har bistået med gennemgangen af materialet, og Nathalie Blicher Danielsen har sammen med Kromann Reumerts projektcenter systematiseret og ordnet det omfattende materiale, der blev modtaget fra ministeriet og de to styrelser.

Advokat Helene Amsinck, Kromann Reumert, har bistået med den ansættelsesretlige vurdering af forløbet.

Eva le Fevre har været sekretær for arbejdsgruppen.

Derudover har der været indhentet lægefaglig eksperthjælp fra professor Håkan Ahlström fra Uppsala Universitets Hospital.

Alle, der har bistået med udarbejdelsen af undersøgelsen, har underskrevet ministeriets habilitetserklæring, herunder bekæftet, at man ikke har økonomiske interesser i eller udført opgaver mod betaling for Nycomed A/S, Nycomed Imaging A/S, Amersham Health A/S og GE Healthcare A/S.⁵

⁵ I forhold til professor Ahlström bemærkes generelt, at det ikke har været muligt at finde en skandinavisk lægefaglig ekspert med specialviden om kontraststoffer, som samtidig har den fornødne faglighed til at kunne vurdere, hvorvidt et data- og dokumentationsmateriale udgør fornødent grundlag for en lægemiddelsgodkendelse, der ikke i et eller andet omfang har samarbejdet med industrien. Professor Ahlström har ikke personligt modtaget betaling fra de nævnte selskaber eller fra andre selskaber i de pågældende koncerner, men Uppsala Universitets Hospital har udført kliniske afprøvninger for blandt andre Nycomed og GE Healthcare samt mange andre af deres konkurrenter, hvor professor Ahlström har fungeret som "investigator". Uppsala Universitets Hospital har også afholdt en konference i april 2010, hvor GE Healthcare gav et tilskud til administration. Endelig bemærkes, at professor Ahlström uden at modtage betaling deltog i 2 møder arrangeret af GE Healthcare i forbindelse med kongresser i henholdsvis Chicago og i Wien i 2007, hvor 15-20 eksperter gav deres opfattelse af en række spørgsmål fra GE Healthcare om NSF.

Professor Ahlström er grundet sin ekspertise også medlem af EMA's Scientific Advice Group, hvilket ligeledes er ulønnet.

Det bemærkes også i denne forbindelse, at Uppsala Universitets Hospital ikke anvender GE Healthcare-MR-scannere og er meget opmærksom på at indkøbe kontrastmidler fra alle leverandører for ikke at blive for tæt knyttet til et enkelt firma.

Det er derfor min vurdering, at professor Ahlström er habil og kan bistå mig i denne undersøgelse.

1.7 **Resumé**

Godkendelse af og ændringer vedrørende Omniscan

- Jeg finder ikke anledning til at udtale kritik af Sundhedsstyrelsens lægemiddelafdeling i forbindelse med godkendelsen af Omniscan i 1994.
- Jeg finder ikke anledning til at udtale kritik over for Sundhedsstyrelsens eller Lægemiddelstyrelsens godkendelse af ændringerne til produktresuméet for Omniscan i perioden 28. februar 1994 til marts 1998.
- Jeg finder, at Lægemiddelstyrelsen har begået alvorlige fejl og forsømmelser ved den samlede sagsbehandling i forbindelse med godkendelsen af fjernelsen af kontraindikationen i 1998.
- Jeg finder ikke anledning til at udtale kritik over for Lægemiddelstyrelsens godkendelse af ændringerne til produktresuméet for Omniscan i perioden 21. maj 1999 til 1. august 2005.

Besvarelsen af Folketingsspørgsmål

- Jeg finder, at Lægemiddelstyrelsen har begået alvorlige fejl og forsømmelser ved at tilbageholde informationer fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse i besvarelsen af folketingsspørgsmål nr. 256 og S 1188 i februar 2009,

Bivirkningsindberetninger

- Jeg finder ikke, at der er grundlag for at udtale kritik af Lægemiddelstyrelsen i forhold til håndteringen af bivirkningsindberetningen fra Bispebjerg Hospital i februar 2003.
- Jeg finder ikke, at der er grundlag for at udtale kritik af Lægemiddelstyrelsen som følge af behandlingen af de modtagne bivirkningsindberetninger frem til marts 2006.

Forløbet fra marts 2006 til februar 2007

- Jeg vurderer, at Lægemiddelstyrelsen ved en optimal sagsbehandling ville have foretaget en detaljeret gennemgang af sagsakterne for så vidt angår fjernelsen af kontraindikationen i 1998 allerede ved modtagelsen af bivirkningsindberetningerne i marts/maj 2006.
- Jeg finder, at Lægemiddelstyrelsen ved en optimal sagsbehandling ville have vejet hensynet til nyrepatienterne tungere end tilfældet var og dermed - på trods af tvivlen om kausalitet mellem Omniscan og NSF - have taget effektive forholdsregler over for brugen af Omniscan.

- Jeg vurderer, at Lægemiddelstyrelsen, gennem en kombination af samtlige sagsbehandlingselementer, har handlet forsømmeligt i forløbet fra bivirkningsindberetningerne i marts/maj 2006 frem til udsendelsen af "Dear Healthcare Professional Letter" i august 2006.

Lægemiddelstyrelsens redegørelse om Omniscan af 27. marts 2008

- Jeg finder, at der er grundlag for at udtale undren - men ikke kritik - over, at Lægemiddelstyrelsen ikke allerede i forbindelse med udarbejdelsen af redegørelsen i februar/marts 2008 opdagede, at der var begået en fejl i forbindelse med fjernelsen af kontraindikationen.

Sundhedsstyrelsens og ministeriets sagsbehandling

- Jeg finder, at der er grundlag for at udtrykke undren - men ikke kritik - over, at Sundhedsstyrelsen ikke i forbindelse med henvendelsen fra Embedslægeinstitutionen i 2005 kontaktede Herlev Hospital for at spørge ind til sygdomstilfældene.
- Jeg finder ikke, at der er grundlag for at udtale kritik over for ministeriet som følge af håndteringen af anerkendelsen af sagen fra Patientforsikringen i 2003.
- Jeg finder ikke, at der er grundlag for at udtrykke kritik i forhold til ministeriets eller ministerens informering af Folketinget under sagen.

KROMANN
REUMERT

| | | |
|---------|---|----|
| 2. | INTRODUKTION TIL OMNISCAN-SAGEN..... | 17 |
| 2.1 | Beskrivelse af de involverede myndigheder og lovgrundlaget for deres virke | 17 |
| 2.1.1 | Indenrigs- og Sundhedsministeriet..... | 17 |
| 2.1.2 | Sundhedsstyrelsen | 19 |
| 2.1.3 | Lægemiddelstyrelsen | 21 |
| 2.2 | Om nyresygdomme, MR-scanninger og kontrastmidler | 23 |
| 2.2.1 | Nyrepatienter og Nefrogen Systemisk Fibrose | 24 |
| 2.2.1.1 | Nefrogen Systemisk Fibrose..... | 24 |
| 2.2.2 | MR-scanning | 26 |
| 2.2.3 | Kontraststoffer til MR-scanning - Gadolinium..... | 27 |
| 2.2.4 | Beskrivelse af Omniscan | 28 |
| 2.3 | Den foreliggende relevante videnskabelige viden | 29 |
| 2.3.1 | Toksikologiske undersøgelser..... | 29 |
| 2.3.2 | Sammenhængen mellem bivirkningen NSF og Omniscan..... | 31 |
| 2.4 | Lægemiddelstyrelsens redegørelse om kontrastmidlet Omniscan af 27. marts 2008 ... | 34 |

2. **INTRODUKTION TIL OMNISCAN-SAGEN**

2.1 **Beskrivelse af de involverede myndigheder og lovgrundlaget for deres virke**

Nedenfor følger en beskrivelse af Indenrigs- og Sundhedsministeriet, Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen. En fortegnelse over de personer, der har været involveret i Omniscan-sagen, fremgår af bilag 1 til denne redegørelse.

2.1.1 **Indenrigs- og Sundhedsministeriet**

Indenrigs- og Sundhedsministeriet er øverste myndighed på sundhedsområdet og er organiseret i et departement samt en række styrelser, råd og nævn.

Både Sundhedsstyrelsen og Lægemiddelstyrelsen er underlagt Indenrigs- og Sundhedsministeriets myndighed. Ministeriet har således instruktionsbeføjelser i forhold til de to styrelser, og ministeriet bærer samtidig det endelige ansvar for styrelsernes myndighedsudøvelse.

Sundhedsministeriet blev oprettet den 10. september 1987. I november 2001 blev Sundhedsministeriet lagt sammen med Indenrigsministeriet og blev således til det nye Indenrigs- og Sundhedsministerium. I november 2007 opløstes ministeriet, og sundhedsområdet overgik i stedet til det nye Ministerium for Sundhed og Forebyggelse. I februar 2010 blev Ministerium for Sundhed og Forebyggelse igen sammenlagt med Indenrigsministeriet og dannede dermed Indenrigs- og Sundhedsministeriet.

Følgende personer har bestridt posten som Sundhedsminister i perioden fra Omniscans godkendelse i 1993 indtil skæringsdagen for denne redegørelse i 2009:

Ester Larsen (7. december 1989 til 25. januar 1993)

Torben Lund (25. januar 1993 til 27. september 1994)

Yvonne Herløv Andersen (27. september 1994 til 30. december 1996)

Birte Weiss (30. december 1996 til 23. marts 1998)

Carsten Koch (23. marts 1998 til 23. marts 2000)

Sonja Mikkelsen (23. marts 2000 til 21. december 2000)

Arne Rolighed (21. december 2000 til 27. november 2001)

Lars Løkke Rasmussen (Indenrigs- og Sundhedsminister, 27. november 2001 til 23. november 2007)

Jakob Axel Nielsen (Minister for Sundhed og Forebyggelse, 23. november 2007 til 23. februar 2010)

Ministeriet har det overordnede ansvar for den politiske prioritering i forhold til sundhedsområdet samt for at udstede de økonomiske og lovgivningsmæssige rammer for området.

Indenrigs- og Sundhedsministeren har den endelige beslutningskompetence i alle anliggender, som hører ind under sundhedsområdet, og har kontrol- og instruktionsbeføjelser i forhold til alle ministeriets underordnede myndigheder. Samtidig har ministeren det overordnede ansvar for den administration, som hører under ministeriets område.

Der findes imidlertid i forvaltningsretten en antaget undtagelse hertil i de tilfælde, hvor kompetencen til at træffe beslutninger inden for bestemte områder er overdraget til mere eller mindre uafhængige myndighedsinstanser.

Det fremgår således af UfR.1995B.25⁶:

"Efter det danske forfatningssystem har ministeren et parlamentarisk og retligt ansvar for administrationen af lovgivning inden for den pågældendes ressource. Det antages dog, at ministeren ikke er ansvarlig for afgørelser truffet af mere eller mindre uafhængige nævn og råd. Synspunktet, der først og fremmest er fremhævet vedrørende det parlamentariske ansvar, hviler på den betragtning, at ministeren ofte ikke er ansvarlig, når ministeren ikke har beføjelse til at gribe ind over for det pågældende organs (påtænkte) afgørelser. En begrænsning af ministerens instruktions- og omgørelsesbeføjelser kan med andre ord udgøre en begrænsning af ministerens parlamentariske og retlige ansvar og dermed også af Folketingets kontrol.

Også i forhold til underordnede myndigheder kan der være tale om at begrænse ministerens beføjelser. Spørgsmålet opstår, når det underordnede organ er tillagt en originær kompetence."

Dette princip beskrives på samme vis i *Bent Christensen, Forvaltningsret, 2. udgave*, side 366, hvoraf fremgår, at ministerens beføjelser i forhold til særligt sagkyndige direktorater er begrænsede.

I de tilfælde hvor et sagkyndigt direktorat direkte ved lov er udpeget som rådgivende instans i faglige anliggender over for ministeriet og andre myndigheder, antages det således, at et sådant direktorat er retligt uafhængig af ministeriet for så vidt angår indholdet af denne rådgivning. Samtidig kan ministeren ikke drages til ansvar for direktoratets rådgivning, hverken retligt eller politisk. Som eksempel på et sådant sagkyndigt direktorat nævnes i litteraturen Sundhedsstyrelsen⁷.

Det er uklart, hvorvidt ministerens instruktions- og omgørelsesbeføjelser over for Lægemiddelstyrelsen på samme vis er begrænset, da Lægemiddelstyrelsen på den ene

⁶ *Jørgen Albæk Jensen og Michael H. Jensen: Overordnede myndigheders beføjelser over for underordnede myndigheder med originær kompetence, UfR.1995B.25.*

⁷ *Carsten Henrichsen: Offentlig Forvaltning, Thomson, 2. udgave, 2006, side 294.*

side må antages at have karakter af et direktorat med sagkyndig specialviden, men på den anden side ikke efter lovgivningen er udpeget som rådgivende organ. Samtidig har en stor del af Lægemiddelstyrelsens ageren under forløbet haft karakter af egentlig myndighedsudøvelse og ikke rådgivning.

Under henvisning til kommissoriet for denne advokatundersøgelse hvoraf det fremgår, at jeg alene skal undersøge ministres involvering i sagen, vil denne forvaltningsretlige problemstilling imidlertid ikke blive drøftet nærmere i redegørelsen.

2.1.2 Sundhedsstyrelsen

Sundhedsstyrelsen er underlagt Indenrigs- og Sundhedsministeriet. Sundhedsstyrelsen består af en direktion, som har det overordnede ansvar for styrelsen, og er herudover inddelt i en række fagområder. Fra 1. januar 2007 har Embedslægerne ligeledes været en del af Sundhedsstyrelsen.

Sundhedsstyrelsens virke er reguleret i sundhedslovens⁸ kapitel 66. Det fremgår af sundhedslovens § 212, stk. 1, at

"Sundhedsstyrelsen er en styrelse under ministeren for sundhed og forebyggelse, der bistår ministeren med den centrale forvaltning af sundhedsmæssige anliggender."

Det fremgår videre af lovens kapitel 66, at Sundhedsstyrelsen blandt andet skal (i) følge sundhedsforholdene og holde sig orienteret om den til enhver tid værende faglige viden på sundhedsområdet og indberette mangler eller overtrædelser på sundhedsområdet til rette myndighed (§ 213), (ii) vejlede ministeriet og andre myndigheder om udførelsen af sundhedsfaglige opgaver efter loven (§ 214) og (iii) føre tilsyn med den sundhedsfaglige virksomhed, der udføres af personer inden for sundhedsvæsenet (§ 215).

Sundhedsstyrelsen er den øverste sundhedsfaglige myndighed i Danmark. Sundhedsstyrelsen fastsætter således de sundhedsfaglige rammer om sundhedsarbejdet i Danmark og bistår ministeriet med uafhængig faglig rådgivning og forvaltning inden for sundhedsområdet. Sundhedsstyrelsens opgaver består i høj grad af at føre tilsyn med sundhedsområdet generelt og overvåge udviklingen på området, at rådgive og

⁸ Lovbekendtgørelse 2010-07-13 nr. 913. Sundhedsloven trådte i kraft den 1. januar 2007. Forud for ikrafttrædelsen var Sundhedsstyrelsens virke reguleret af en række forskellige regelsæt, herunder lov om patienters retsstilling (nr. 482 af 1. juli 1998), lov om sygehusvæsenet (nr. 766 af 28. august 2003), lov om patientsikkerhed i sundhedsvæsenet (nr. 429 af 10. juni 2003) samt lov om sundhedsvæsenets centralstyrelse m.v. (nr. 790 af 10. september 2002 med senere ændringer).

indsamle ny viden, at udarbejde vejledninger og afgive anbefalinger, at indsamle statistik på sundhedsområdet mv.

Sundhedsstyrelsens rådgivning over for Indenrigs- og Sundhedsministeriet består ofte af udtalelser eller bidrag til besvarelse af folketings- eller udvalgsspørgsmål stillet til ministeren. Som udgangspunkt vil ministeren efter indhentning af udtalelse fra Sundhedsstyrelsen vedrørende et spørgsmål lægge styrelsens udtalelse til grund for sin besvarelse.

Sundhedsstyrelsen er som nævnt inddelt i en række fagområder:

Center for forebyggelse er ansvarlig for nationale indsatser for forebyggelse og sundhedsfremme. Centrets primære opgaver er rådgivning, formidling, strategi- og metodeudvikling mv. Herudover rådgiver centret ministeriet og andre myndigheder i spørgsmål om folkesundhed, sundhedsfremme og forebyggelse.

Afdelingen for Europæisk netværk for Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er ansvarlig for at finde og udvikle et effektivt samarbejde på MTV-området, både regionalt, nationalt og på europæisk plan.

Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering overvåger sundhedsvæsnets virksomhed for at sikre bedre behandlingskvalitet og patientsikkerhed og udarbejder medicinske teknologivurderinger som led i den samlede indsats for kvalitetsforbedring på sundhedsområdet.

Statens Institut for Strålebeskyttelse er ansvarlig for myndighedsopgaver inden for rammerne af røntgen-, radioaktivitets- og atomanlægsloven, både ved medicinsk anvendelse og inden for industri, forskning og miljø.

Afdelingen for Sundhedsdokumentation bidrager med datagrundlag til løsning af opgaver inden for sundhedsovervågning og -planlægning, forebyggelse mv. ved at dokumentere befolkningens helbredstilstand.

Afdelingen for Sundhedsplanlægning udgiver sundhedsfaglige redegørelser, anbefalinger og retningslinjer til de decentrale sundhedsmyndigheder og er dermed ansvarlig for at rådgive og udarbejde grundlag for sundheds- og specialeplanlægning for disse myndigheder.

Afdelingen for Tilsyn fører tilsyn med sundhedsvæsnets ydelser og det sundhedsfaglige personale og har endvidere fokus på patientsikkerhed. Rapportering af fejl og utilsigtede hændelser til Dansk Patientdatabase monitoreres af Afdelingen for Tilsyn. Afdelingen for Tilsyn beskæftiger sig endvidere med patienters rettigheder, lægemiddellovgivningen, alternativ behandling mv.

Afdelingen for Uddannelse & Autorisation er ansvarlig for at rådgive offentlige myndigheder om uddannelsesforhold for sundhedspersonale, herunder ved generel rådgivning, redegørelser og vejledninger.

Embedslægerne har siden 1. januar 2007 været en del af Sundhedsstyrelsen.

Embedslægerne har til opgave at følge sundhedstilstanden i befolkningen og yde rådgivning i spørgsmål om sundhed, social- og miljømedicin mv. til staten, regionerne og kommunerne.

Embedslægerne er inddelt i fem embedslægeinstitutioner, svarende til de fem regioner (Hovedstaden, Midtjylland, Nordjylland, Sjælland og Syddanmark).

Derudover var Sundhedsstyrelsen indtil 1. januar 1997 også ansvarlig for lægemiddelområdet, det vil sige godkendelse og overvågning af lægemidler på det danske marked.

2.1.3 **Lægemiddelstyrelsen**

Lægemiddelstyrelsen er underlagt Indenrigs- og Sundhedsministeriet og har siden 1. januar 1997 været en selvstændig styrelse under ministeriet. Indtil denne dato var Lægemiddelstyrelsen en del af Sundhedsstyrelsen (Sundhedsstyrelsens Lægemiddelafdeling).

Ved lov nr. 1228 af 27. december 1996 blev Lægemiddelstyrelsen udskilt fra Sundhedsstyrelsen. Ifølge lovforarbejderne skulle Lægemiddelstyrelsen bibeholde de opgaver og ansvarsområder, som hidtil havde været varetaget under Sundhedsstyrelsen.

Lægemiddelstyrelsens opgaver fremgår af lægemiddeloven⁹. Det fremgår, at Lægemiddelstyrelsen blandt andet har til opgave, at:

- (i) vurdere ansøgninger om og udstede markedsføringstilladelser til forhandling af lægemidler i landet (§ 7),
- (ii) godkende produktresuméer fra indehaveren af markedsføringstilladelsen i forbindelse med ansøgning om markedsføringstilladelse (§ 10),
- (iii) ændre, suspendere eller tilbagekalde markedsføringstilladelser (§ 14),

⁹ Lov nr. 1180 af 12. december 2005 om lægemidler (lægemiddeloven).

- (iv) modtage indberetninger fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om væsentlige nye oplysninger om lægemidlet og føre kontrol med, at indberetningspligten overholdes (§ 24 og § 25),
- (v) vurdere og godkende ændringer til produktresuméet (§ 26),
- (vi) kontrollere, at kravene til lægemidlers indhold, kvalitet og fremstilling i lægemiddeloven overholdes (§ 44),
- (vii) modtage indberetninger om bivirkninger og periodiske sikkerhedsopdateringer fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og kontrollere, at indberetningspligten overholdes (§ 53),
- (viii) føre register over indberettede bivirkninger (§ 56), og
- (ix) vurdere og godkende ansøgninger om foretagelse af kliniske, farmakologiske og toksikologiske forsøg (§ 85).

Lægemiddelstyrelsen har således til opgave at administrere den danske lovgivning for lægemidler, medicintilskud, apoteker, medicinsk udstyr mv., herunder særligt med henblik på godkendelse og kontrol af lægemidler, forsøg og virksomheder og registrering og vurdering af bivirkninger.

Herudover bidrager Lægemiddelstyrelsen på samme måde som Sundhedsstyrelsen med udtalelser eller besvarelser til brug for ministerens besvarelse af folketings- eller udvalgsspørgsmål.

Som udgangspunkt vil ministeren efter indhentning af udtalelse fra Lægemiddelstyrelsen vedrørende et folketings- eller udvalgsspørgsmål lægge styrelsens udtalelse til grund for sin besvarelse.

Lægemiddelstyrelsen er organiseret i flere forskellige enheder, som alle er underlagt styrelsens direktør¹⁰.

Direktionssekretariatet betjener Lægemiddelstyrelsens direktør og chefgruppe og varetager i øvrigt tværgående juridiske spørgsmål, udbud og kontrakter, ekstern kommunikation, medicintilskud, pressebetjening mv.

Administrationscentret er ansvarligt for økonomi- og ressourcestyring, bogføring og regnskab mv.

HR & Videndeling er en supportafdeling, der betjener alle dele af Lægemiddelstyrelsen.

¹⁰ Beskrivelsen af Lægemiddelstyrelsens organisation er baseret på de nuværende forhold i Lægemiddelstyrelsen.

Afdelingen for Forbrugersikkerhed har ansvaret for at overvåge lægemidlers sikkerhed og varetager indberetningen af bivirkninger ved både lægemidler og medicinsk udstyr. Herudover godkender afdelingen kliniske forsøg med lægemidler.

For så vidt angår bivirkninger, både registrerer og analyserer Lægemiddelstyrelsen de medicinske bivirkninger, som indberettes af læger, lægemiddelvirksomheder mv. Lægemiddelstyrelsen kan i bivirkningsspørgsmål anmode om generel rådgivning fra Bivirkningsrådet, som er nedsat af Lægemiddelstyrelsen med netop dette formål, jf. lægemiddelovens § 101. Bivirkningsrådet har til ansvar at følge og vurdere bivirkningsindberetninger og komme med anbefalinger til Lægemiddelstyrelsen i bivirkningsspørgsmål.

Afdelingen for Lægemiddelgodkendelse er ansvarlig for at godkende lægemidler og udstede markedsføringstilladelser. Hertil behandler afdelingen variationsansøgninger fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.

I medfør af lægemiddelovens § 96 kan Lægemiddelstyrelsen i sager om ansøgning om ændringer i eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser til lægemidler og om kliniske forsøg rådføre sig med Registreringsnævnet. Registreringsnævnet består af højst 13 medlemmer, som udpeges af Indenrigs- og Sundhedsministeriet efter indstilling fra Lægemiddelstyrelsen.

Registreringsnævnet har til opgave at rådgive Lægemiddelstyrelsen i spørgsmål om markedsføringstilladelser til lægemidler og kliniske afprøvninger af lægemidler.

Afdelingen for Lægemiddelkontrol er ansvarlig for godkendelse, overvågning og kontrol af lægemiddelvirksomheder samt laboratoriekontrol af lægemidlers kvalitet. Herudover fører afdelingen tilsyn med apoteker og andre salgssteder for lægemidler og udarbejder analyser og statistikker vedrørende lægemidler. Endelig er afdelingen ansvarlig for analytisk overvågning og standardisering af lægemidler.

Set i lyset af kommissoriet er det således Lægemiddelstyrelsen, som er den primære myndighed, der er genstand for denne undersøgelse.

2.2 **Om nyresygdomme, MR-scanninger og kontrastmidler**

I dette punkt vil der indledningsvist blive redegjort for sygdommen Nefrogen Systemisk Fibrose og dennes forbindelse til nyrepatienter. Herefter vil der overordnet blive redegjort for MR-scanninger og MR-kontraststoffet Omniscan.

2.2.1 Nyrepatienter og Nefrogen Systemisk Fibrose

Nyrerne er en livsvigtig del af kroppen og kroppens urinveje.

Nyrernes funktioner er primært sammen med leveren at udskille affaldsstoffer fra kroppens stofskifte og andre fremmedstoffer i kroppen, så som eksempelvis kemiske stoffer fra lægemidler og miljøet generelt. Derudover medvirker nyrerne til at opretholde ligevægten i kroppens salt-, vand- og syrebalance samt til dannelsen af en række hormoner.

Nyrerne har således en for kroppen vital funktion ved udskillelsen af lægemidler, herunder naturligvis også hastigheden, hvormed de kemiske stoffer udskilles og den virkning eksempelvis et stof som gadolinium, der indgår i Omniscan, har på kroppen.

Nyrepatienter har en høj forekomst af hjerte- og karsygdomme, og de har derfor relativt ofte behov for karundersøgelser, også med henblik på vurdering af egnethed til transplantation.

Kontraststofferne, det vil sige røntgenkontrast, der anvendes ved den almindelige ioniserede stråling (røntgen), er nyretoksiske, og anvendelsen af røntgenkontrast til patienter med nedsat nyrefunktion kan medføre tab af nyrefunktionen. MR-kontrastundersøgelser er derfor anset som en fordel for nyrepatienter, idet der anvendes et andet kontraststof og i en betydeligt lavere dosis.

2.2.1.1 Nefrogen Systemisk Fibrose¹¹

Nefrogen Fibroserende Dermopati (NFD) blev første gang beskrevet i USA i 1997 som en idiopatisk¹² hudsygdom, der er karakteriseret ved fortykkelse og hårdhed af huden på hænder, ben og fødder og i nogle tilfælde hele kroppen med en stigning i dermale fibroblastlignende celler ledsaget af kollagen remodellering og mucinaflejring¹³. I alle de første 15 tilfælde, hvor NFD blev diagnosticeret, havde patienten været eller var stadig i dialyse.

Nefrogen Systemisk Fibrose (NSF) har mere markante og synlige effekter på huden og påvirker også systemisk andre organer, herunder lungerne, leveren, musklerne og

¹¹ Dette afsnit er blandt andet baseret på vurderingen fra "European Pharmacovigilance Working Party of the Committee for Medical products for Human use: "Increased risk of NFD/NSF with gadolinium-containing MRI contrast agents", 12. januar 2007.

¹² Lidelse, der optræder selvstændigt og uden påviselig årsag.

¹³ Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE, Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet*. 2000 Sep 16;356(9234):1000-1.

hertet^{14,15,16}. Oprindeligt sondrede man mellem NFD og NSF, men det gør man ikke længere.

International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR) foretrækker således også at bruge betegnelsen NSF, der anses for en mere præcis beskrivelse af lidelsen¹⁷.

NSF kan udvikle sig over en periode på få dage til flere uger. Hudforandringerne begynder typisk som rødlige eller mørke pletter, knuder eller belægninger. Med tiden vil huden føles "træagtig" og vil på overfladen ligne og have samme struktur som en appelsinskal. Diagnosen stilles ved hjælp af en hudbiopsi, der viser bestemte vævsforandringer uden tegn på betændelse.

Hudforandringerne er oftest symmetriske og optræder på området mellem anklerne og lårene, der senere kan sprede sig til området mellem håndled og overarm. Patienten kan opleve brændende, kløende eller skarpe smerter på de pågældende områder samt hævelse af hænder og fødder med blærelignende forandringer. Nogle patienter har oplevet små gule knuder eller belægninger på eller omkring øjnene.

I starten af sygdomsudbruddet er der også rapporteret om forhøjet blodtryk af fluktuerende karakter, hvis årsag er ukendt.

I mange tilfælde gør hudens fortykkelse det svært at bøje og strække leddene, hvilket medfører indskrænket bevægelighed. De patienter, der er hårdest ramt, kan have problemer med at gå eller strække leddene i arme, hænder og fødder, og de klager ofte over muskelslaphed. Derudover kan en røntgenundersøgelse vise forkalkning af bløddele, og der er rapporteret om dybe knoglesmerter i hofter og ribben.

NSF kan i ca. 5 % af tilfældene medføre døden ved ardannelse på de indre organer, der forhindrer dem i at fungere normalt, ved at hæmme effektivt åndedræt eller ved at begrænse patientens mobilitet i en sådan grad, at der er risiko for faldulykker, der kan forværres af frakturer og koagulationskomplikationer.

NSF er på nuværende tidspunkt kun påvist hos patienter med nyresygdomme efter behandling med gadolinium-holdigt kontraststof.

¹⁴ LeBoit PE. What nephrogenic fibrosing dermopathy might be. Arch Dermatol. 2003 Jul; 139(7):928-30

¹⁵ Ting WW, Stone MS, Madison KC, Kurtz K. Nephrogenic fibrosing dermopathy with systemic involvement. Arch Dermatol. 2003 Jul; 139(7):903-6.

¹⁶ Daram SR, Cortese CM, bastani B. Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: report of a new case with literature review. Am J Kidney Dis., 2005 Oct; 46(4):754-9.

¹⁷ <http://www.icnsfr.org/> (Accessed October 2010).

2.2.2 MR-scanning

MR er en forkortelse for Magnetisk Resonans. MR-scanning¹⁸ har været anvendt til diagnosticering siden begyndelsen af 1980'erne. Teknikken til MR-scanning er baseret på et samspil mellem radiobølger og et magnetfelt. Kroppens atomer vil i et kraftigt magnetfelt kunne optage lidt energi fra en radiobølge med den rigtige frekvens. Energien afgives derefter igen som en ny radiobølge, som man kan måle.

Selve scanningen foregår i en stor cylinderformet magnet. Patienten udsættes her for pulserende radiobølger.

Kroppen består hovedsagelig af vand, og brintatomerne i vandet peger normalt i forskellige retninger, men ved påvirkning af det stærke magnetfelt i scanneren bringes brintatomerne til at ligge parallelt. Ved hjælp af en elektrisk spole udsendes radioimpulser, som kortvarigt ændrer brintatomernes stilling. Når impulsen derefter ophører, vil brintatomerne svinge tilbage til udgangspunktet i det stærke magnetfelt. Derved udsendes et svagt radiosignal, som opfanges af en spole, der anbringes på kroppens ydre i nærheden af det organ, som skal undersøges. Denne spole fungerer som en TV-antenne og omdanner radiosignalerne til elektriske impulser, der af computere omdannes til billeder af det pågældende organ.

En MR-scanner består således af en kraftig magnet, en radiosender og radiomodtager samt en kraftig computer, som kan omdanne radiosignalet til et billede.

MR-scanning kan bruges til at danne billeder af næsten alle kroppens væv. Det væv, der er fattigt på brintatomer/vand (for eksempel knoglevæv), bliver mørkt. Væv, der er rigt på brintatomer/vand (eksempelvis fedtvæv), bliver lyst på et MR-scanningsbillede.

MR-scanning er således ikke baseret på ioniserende stråling, hvorfor man kan gentage undersøgelsen flere gange uden risiko for de bivirkninger, der er forbundet med ioniserende stråling.

¹⁸ Refereres også til MRI: Magnetic Resonans Imaging eller MRT: Magnetic Resonans Tomography. En speciel form for MR scanning er også MRA: Magnetic Resonans Angiography.

2.2.3 Kontraststoffer til MR-scanning - Gadolinium¹⁹

MR-kontraststoffer anvendes til at øge kontrasten på billederne, der fremkommer ved en MR-scanning, og gøre det lettere at se anormale strukturer eller skader i forskellige dele af kroppen.

De mest almindelige MR-kontraststoffer er baseret på forbindelser, der indeholder metal-ioner med et stort magnetisk moment som f.eks. mangan, jern og gadolinium, og som kan reducere relaksationstider af protoner i væsvand.

Gadolinium er et af de mest egnede midler til at skelne mellem normale og patologiske strukturer. I sig selv er frit gadolinium meget giftigt for kroppen, da det spreder sig til knoglerne og leveren, hvor det hurtigt medfører nekrose. Alle MR-produkter med indhold af gadolinium er derfor baseret på komplekser af dette stof for at undgå den toksiske virkning og samtidig bevare den gavnlige virkning. Gadoliniumkomplekser er forskellige med hensyn til termodynamisk og kinetisk stabilitet, men forskellene i farmakokinetik og effekt er minimale.

Man troede oprindeligt, at gadoliniumkomplekser i modsætning til røntgenstoffer ikke var nyretoksiske²⁰. Patienter med alvorlige nyreskader og/eller tidligere alvorlige reaktioner over for ioniserede kontraststoffer er således blevet anbefalet gadoliniumbaserede MR-kontraststoffer i stedet for de traditionelle røntgenkontraststoffer²¹. Stofferne har imidlertid næsten samme nyretoksicitet som røntgenkontraststoffer, hvis man anvender den samme dosis.²² Gadolinium-kontraststoffer kan dog i modsætning til røntgenkontrast anvendes i betydelig mindre dosis og stadig opnå den gavnlige virkning, hvorfor stoffet er mindre nyretoksiske end røntgenkontrast.

Gadodiamid (der sælges under navnet Omniscan) er det gadoliniumkontraststof, der først blev sat i forbindelse med NSF. Gadodiamid bruges i forbindelse med MR-scanning af hoved og rygmarg og til generel MR-scanning af kroppen efter intravenøs (IV) administration. Ved MR-scanning af hjertet anvendes gadodiamid til undersøgelse for hjerte- og karsygdomme og differentiering mellem områder med iskæmi og infarkt hos

¹⁹ Dette afsnit er blandt andet baseret på vurderingen fra "European Pharmacovigilance Working Party of the Committee for Medical products for Human use: "Increased risk of NFD/NSF with gadolinium-containing MRI contrast agents", 12. januar 2007.

²⁰ Runge VM. Safety of approved MR contrast media for intravenous injection. J Magn Reson Imaging. 2000 Aug;12(2):205-13.

²¹ Thomsen, HS editor. Contrast media. Safety issues and ESUR guidelines. Heidelberg: Springer Verlag; 2006.

²² Gibby WA et al.: Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) retention in human bone tissue by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy, Invest Radiol 2004;39(3):138-142.

personer med kendt eller mistænkt hjerte- og karsygdom. Der anvendtes ved disse undersøgelser normalt højere dosis end normal dosis for et bedre signal og dermed et bedre billede.

2.2.4 **Beskrivelse af Omniscan**

Omniscan (Gadolinium 0,5 mmol/ml²³ som gadodiamid til injektion) indeholder den aktive ingrediens gadodiamid, som er et vandopløseligt, non-ionisk, paramagnetisk kontraststof. Omniscan indgives intravenøst til MR-scanning/magnetic resonans imaging (MRI) og er godkendt til kranial og spinal tomografi og til generel MRI af hele kroppen.

Den første godkendelse af Omniscan i EU/EØS blev udstedt 25. september 1993 i Storbritannien, og inden da var godkendelse (New Drug Approval) blevet udstedt i USA 8. januar 1993. Det er den samme formulering, der anvendes for alle indikationer. Det er alene i doseringen, at der kan være afvigelser.

Omniscan har følgende fysisk-kemiske egenskaber:

| | | |
|--|--|------|
| Osmolalitet (mOsm/kg H ₂ O) ved | 37° C | 780 |
| Viskositet (mPa.s) ved | 20° C | 2,8 |
| Viskositet (mPa.s) ved | 37° C | 1,9 |
| Densitet ved 20°C (kg/l) | | 1,15 |
| Molar relaxivitet | | |
| | r_1 (mM ⁻¹ . s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C | 4,6 |
| | r_2 (mM ⁻¹ . s ⁻¹) ved 10 MHz og 37°C | 5,1 |
| | r_1 (mM ⁻¹ . s ⁻¹) ved 20 MHz og 37°C | 3,9 |
| pH 6,0-7,0 | | |
| Gadodiamid er letopløseligt i vand | | |

²³ 0,5mmol/ml er koncentrationen af gadolinium i form af gadodiamid indeholdt i præparatet, hvilket ikke er at forveksle med de i produktresuméet angivne doser på henholdsvis 0,1 mmol/kg legemsvægt og 0,3 mmol/kg legemsvægt.

Gadodiamid fordeles hurtig i ekstracellulærvæsken. Fordelingsvolumen svarer til mængden af ekstracellulærvæsken. Halveringstiden i distributionsfasen er ca. 4 minutter, og halveringstiden i eliminationsfasen er ca. 70 minutter. Hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) vil halveringstiden i eliminationsfasen forlænges i en grad, der er omvendt proportional til GFR.

Gadodiamid udskilles gennem nyrerne ved glomerulær filtration. Hos patienter med normal nyrefunktion vil ca. 85 % af den indgivne dosis genfindes i den udskilte urin 4 timer efter intravenøs injektion og 95-98 % efter 24 timer.

Halveringstiden for gadodiamid i patienter med normal nyrefunktion er 1,3 time, hvorimod halveringstiden for patienter med alvorligt nyresvigt er 34,3 timer. For hæmodialyse patienter er halveringstiden 2,6 timer og for peritonealdialyse 52,7 timer.²⁴

Nyrepatienter bruger således væsentligt længere tid på at udskille gadodiamid fra kroppen end patienter med raske nyrer.

2.3 **Den foreliggende relevante videnskabelige viden**

Set i lyset af formuleringen af kommissoriet har jeg valgt at begrænse min gennemgang af de foreliggende videnskabelige oplysninger, ud over de rapporterede bivirkninger, til artikler, der har været publiceret, eller som myndighederne har fået kendskab til frem til genindførelsen den 5. februar 2007 af kontraindikationen for Omniscan i forhold til nyrepatienter. De nedenfor listede studier udgør selvsagt kun et begrænset antal i forhold til den samlede mængde litteratur og studier på området, men de udgør nogle af de for undersøgelsen mest relevante studier.

2.3.1 **Toksikologiske undersøgelser**

Omniscans toksicitet er undersøgt i en række af undersøgelser.

Ved undersøgelserne af enkeltdosis toksicitet er forskellige chelater af gadolinium undersøgt, og det konkluderes, at jo stærkere gadolinium er bundet, desto mindre

²⁴ *Joffe, P et al.* Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis, *Acad Radiol*, 1998;5:491-502.

toksisk er stoffet. Der var ingen tegn på toksicitet akut ved indgift af præparatet, dødsfald for mus sås op til 7 dage efter injektionen²⁵.

Den gentagne dosis toksicitet er undersøgt hos rotter, kaniner, hunde og Cynomolgus-aber i undersøgelser med administration 3 gange om ugen i 3 uger eller dagligt i 4 uger i doseringer fra 0-5 mmol/kg/dag. Hos alle undersøgte arter sås vakuolisering i nyretubuli, og specielt hos rotter sås blæreslimhinde-hyperplasi og irritation, hudirritation med ulcerationer, ventrikelmucosa ulcerationer og testesforandringer med kæmpecelle-degeneration med nedsat spermatidtal. Hudforandringerne sås kun hos rotter, der blev behandlet gentagne gange med doser over 0,1 mmol/kg og blev anset for artsspecifik forårsaget af zinkmangel.²⁶

En undersøgelse gennemført i 1989, der sammenligner Omniscan med Magnevist²⁷, viser, at der efterlades en større mængde gadolinium i lever og nyrer hos rotter ved brug af Omniscan end ved brug af Magnevist. For rotterne var der tale om, at der efter 7 dage var efterladt henholdsvis 0,11 % af dosis i leveren og 0,14 % i nyren. De tilsvarende tal for Magnevist efter 7 dage var henholdsvis 0,03 % og 0,06 %. Af studiet fremgår ikke, i hvilken form gadolinium er efterladt i kroppen. Et yderligere studie²⁸ på mus fra 1990 viste, at der efter 7 dage var 0,043 % af Omniscan dosis tilbage i leveren, og efter 21 dage var det reduceret til 0,007 %, hvorfor det konkluderes, at den form, som gadolinium er til stede i kroppen i, kan udskilles.

En anden række forsøg gennemført med forskellige gadoliniumkomplekser²⁹ på mus, der havde fået injiceret forskellige radioaktive gadoliniumkomplekser intravenøst, viste, at stofferne svarende til de 5 kontrastmidler Gadovist, Prohance, Dotarem, Magnevist og Omniscan udskiltes hurtigt gennem urinen, men efter 7 og 14 dage efter indspøjtningen var der omkring 10 gange mere radioaktivitet tilbage i de mus, der havde fået Gadovist og Omniscan, end i mus, der havde fået Prohance, Dotarem eller Magnevist.

²⁵ A 14 day acute toxicity study of preparation gadodiamide administered intravenously in Swiss Webster mice. SAL study no. 88-43, 14 August 1989.

²⁶ *Harpur et al.* (1993): Preclinical Safety Assessment and Pharmacokinetics of Gadodiamide Injection, a New Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent, *Investigative Radiology* 1993:28 (Supplement):S28-43, *Cho C. H. et al.* (1987): Zinc deficiency: its role in gastric secretion and stress induced gastric ulceration in rats, *Pharmacology & Behaviour*, 26, s 293-297, samt en række yderligere studier.

²⁷ Gadolinium retention after seven days in liver and kidneys of Sprague Dawley rats following a single intravenous administration of S-041 injection or gadopentetate dimeglumine, SAL study 89-52, 14 December 1989.

²⁸ Liver gadolinium content 7 and 21 days after a single intravenous administration of S-041 injection to mice, Nycomed study no FT-PAH 7-89, 2 March 1990.

²⁹ *Wedeking, Kumar and Tweedle*: Dissociation of gadolinium chelates in mice: Relationship to Chemical Characteristics, Vol. 10, pp. 641-648, 1992.

Stabilitet og toksitet af MR-kontraststoffer er også omtalt i Mosby Year Book 1992³⁰, hvor konklusionen var:

"The clinical experience administering gadolinium-based agents intravenously to patients has shown that these agents are effective, safe, and well tolerated.

[...]

Several documented cases of edema of the glottis and six cases of severe anaphylactoid reaction, three of these occurring in the United States, have been reported and discussed in the literature. The specific cause(s) of these reactions is unknown but may be related to the paramagnetic chelate complex itself, the DTPA ligand, dissociated gadolinium ion, contaminants, osmolality (1940 mOsm/kg at a 500 mM concentration), or idiosyncratic factors. It is important to emphasize that although Gd-DTPA specifically, and gadolinium-based agents generally, are not innocuous, they possess an excellent safety profile, and the incidence of severe adverse reactions is exceedingly low."

Bayer-Schering har i 2008 publiceret forsøgsresultater, som viser, at hudforandringer fremkaldt i rotter ved behandling med Gadodiamid 2,5 mmol/kg 5 dage pr. uge i 4 uger (i alt 20 doser) er sammenlignelige med NSF hos mennesker og ledsaget af aflejring af gadolinium i huden, og at hudforandringerne hos rotter således ikke kan tilskrives zinkmangel som tidligere antaget.³¹

2.3.2 Sammenhængen mellem bivirkningen NSF og Omniscan

I januar 2006 bliver det første studie offentliggjort, der forbinder gadoliniumholdige kontraststoffer med NSF.³² Blandt 9 patienter undersøgt med Gd-DTPA³³ på et dialysecenter i Østrig udviklede 5 patienter NSF i løbet af 2-4 uger. Det følger af den publicerede artikel:

"Strikingly, all affected patients had metabolic acidosis while all unaffected patients showed normal findings regarding pH-value and actual bicarbonate at time of MR angiography.Comparing the two groups of patients, the mean time on dialysis was longer in affected patients. Age, sex, underlying renal disease, drug therapy including angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers, dialysis modalities and comorbid conditions showed no correlation with the development of the skin disease."

³⁰ Watson AD, Rocklage SM, Carvlin MJ. Contrast Agents, In: Stark DD, Bradley Jr. WG. Magnetic Resonance Imaging, 2nd edition St. Louis, Mosby Year Book 1992; 372-437.

³¹ Sieber M et al. (2008), A preclinical study to investigate the development of nephrogenic systemic fibrosis: a possible role for gadolinium-based contrast media. Investigative Radiology 2008;43(1):65-75.

³² Grobner T. (2006), Gadolinium a specific trigger for development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transplant, 2006 Apr;21(4):1104-08.

³³ Dette er senere korrigeret til Gd-DTPA-BMA, hvilket er gadodiamid, Omniscan.

I august 2006 offentliggjorde *Marckmann et al*³⁴ resultatet af en retrospektiv undersøgelse af journalmateriale på nyremedicinsk afdeling i Herlev; undersøgelsen, der ledte til bivirkningsindberetningerne i marts 2006. I perioden august 2005 til maj 2006 identificeredes i alt 13 patienter, der havde været undersøgt med Omniscan forud for de første tegn på NSF. Syv patienter udviklede NSF i svær grad. En patient døde. Seks af de 13 patienter havde tidligere været eksponeret for gadodiamid i en koncentration op til 25 mmol uden at have udviklet NSF. Det følger af den publicerede artikel, at *Marckmann* i modsætning til *Groebner*, der foreslog, at tilstedeværelsen af abnorme pH-værdier i blodet kunne være årsag til NSF, mener, at det er gadodiamid, der er den direkte årsag til NSF, og at der ikke var set yderligere tilfælde på Herlev Hospital efter ophøret med at bruge Omniscan.

"It was found that all had been exposed to gadodiamide before the development of nephrogenic systemic fibrosis. The delay from exposure to first sign of the disease was 2 to 75 d (median 25 d). Odds ratio for acquiring the disease when gadodiamide exposed was 32.5 (95% confidence interval 1.9 to 549.2; P<0.0001). Seven (54%) patients became severely disabled, and one died 21 mo after exposure. No other exposure/event than gadodiamide that was common to more than a minority of the patients could be identified. These findings indicate that gadodiamide plays a causative role in nephrogenic systemic fibrosis."

*Broome et al*³⁵ gennemførte også et case-control studie. Studiet viste, at der blandt 301 dialysepatienter eksponeret for gadodiamid fandtes 12 tilfælde af NSF. Til sammenligning var der ingen tilfælde af NSF blandt 258 dialysepatienter, der ikke havde været eksponeret for gadodiamid. Studiet viste også, at der var signifikant højere risiko for at udvikle NSF ved indgift af en dosis på 0,2 mmol/kg. Det følger af studiet:

"NSF was diagnosed by clinical findings and tissue diagnosis. All 12 patients had renal insufficiency - eight with dialysis-dependent chronic renal insufficiency and four with acute hepatorenal syndrome. All 12 patients developed skin fibrosis within 2-11 weeks after gadodiamide administration. The odds ratio for development of NSF after gadodiamide exposure was 22.3. No other common event or exposure could be found. Four patients had abnormal scintigraphic bone scans with skin and muscle uptake and lower-extremity MRI finding of edema in the muscle, intermuscular fascia, and skin. Despite the fact that 10 patients were dialyzed within 2 days of gadodiamide administration, this did not prevent the development of NSF....Development of NSF was strongly associated with gadodiamide administration in the setting of either acute hepatorenal syndrome or dialysis-dependent chronic renal insufficiency."

³⁴ *Marckmann et al.* (2006): Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc. Nephrol*, 2006 Sep; 17(9): 2359-62.

³⁵ *Broome et al.* (2007): Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned *AJR* 2007; 188:586-592.

Endelig er der i 2007 af *Marckmann et al.*³⁶ også gennemført et case-control studie på 38 med svær kronisk nyresygdom i henseende til den eventuelle sammenhæng mellem Omniscan og NSF.

Heraf havde halvdelen udviklet NSF, mens resten ikke havde NSF og fungerede som kontrolgruppe. Studiet viste, at der var en statistisk signifikant sammenhæng mellem den kumulerede dosis af Omniscan og risikoen for NSF (0,41 mmol/kg hos patienter med NSF og 0,31 mmol/kg hos patienter uden NSF). Der var ligeledes en statistisk signifikant sammenhæng mellem den kumulerede dosis og sværhedsgraden af NSF (0,49 mmol/kg hos patienter med svær NSF mod 0,33 mmol/kg hos patienter med lettere grader af NSF).

En række in vitro- og in vivo-studier³⁷ støtter antagelsen om, at gadodiamid kan afgive gadolinium, hvilket er meget giftigt for kroppen, gennem en proces, hvor gadoliniumionerne udveksles med andre ioner i kroppen - transmetallation. Det formodes at være denne proces, der er årsag til NSF. De fysisk-kemiske egenskaber ved Omniscan (og også Magnevist) afstedkommer, at dette stof er mere ustabil end andre gadolinium-holdige kontraststoffer, hvorfor der er større risiko for, at denne effekt indtræder ved brug af Omniscan end ved brug af et cyklisk stof som eksempelvis Dotarem.

Derudover er det vist, at gadolinium aflejres i kropsvæv. Gadoliniumaflejring i knoglevæv var således væsentlig højere i patienter, der skulle have foretaget en fuld hoftealloplastik, og som var blevet undersøgt med gadodiamid (Omniscan), end i

³⁶ *Marckmann et al.* Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;22:3174-3178.

³⁷ *Tweedle et al.* (1991), Reaction of gadolinium chelates with endogenously available ions, *Magn. Reson. Imaging.* 1991; 9(3): 409-15. *Laurent et al.* (2001), Stability of MRI paramagnetic contrast media: a proton relaxometric protocol for transmetallation assesment, *Invest Radiol.* 2001 Feb; 26(2): 115-22. *Corot et al.* (1998), Structure-activity relationship of macrocyclic and linear gadolinium chelates: investigation of transmetallation effect on the zinc-dependent metalloproteinase angiotensin-converting enzyme, *J Magn. Reson Imaging.* 1998 May-June;8(3): 695-702. *Spencer et al.* (1997), Gadolinium chloride toxicity in the rat, *Toxicol Pathol* 1997; 25: 245-55. *Spencer et al.* (1998), Gadolinium chloride toxicity in the mouse, *Hum Exp. Toxicol* 1998 Nov; 17(11): 633-7. *Tweedle et al.* (1995), Biodistribution of radiolabeled, formulated gadopentetate, gadoteridol, gadoterate, and gadodiamide in mice and rats. *Invest Radiol* 1995 Jun; 30(6): 372-80. *Idée et al.*: Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review, *Fundam Clin Pharmacol.* 2006 Dec; 20(6): 563-76. *Harpur et al.*: Preclinical safety assessment and pharmacokinetics of gadodiamide injection, a new magnetic resonance imaging contrast agent, *Invest Radiol.* 1993 Mar; 28 Suppl. 1: S28-43. *Kimura et al.*: Human comparative study of zinc and copper excretion via urine after administration of magnetic resonance imaging contrast agents, *Radiat Med* 2005; 23: 322-6.

patienter undersøgt med gadoteridol (ProHance).³⁸ Tilsvarende effekt er set i ikke-nyrepatienter.³⁹ Og ligeledes har man i NSF-patienter været i stand til at spore gadolinium i vævsprøver op til 11 måneder efter undersøgelsen.⁴⁰

Der er fortsat ikke fuld klarhed over, hvordan gadolinium-ionerne stimulerer udviklingen af NSF, men der er en række teorier. Den dominerende teori på det relevante tidspunkt var, at gadolinium-ionerne aflejres i huden og aktiverer eller tiltrækker fibrocytter og derved fremkalder bindevævsdannelsen.⁴¹

2.4 **Lægemiddelstyrelsens redegørelse om kontrastmidlet Omniscan af 27. marts 2008**

Forud for nærværende undersøgelse udarbejdede Lægemiddelstyrelsen på ministerens foranledning i februar og marts 2008 en redegørelse om Omniscan.

Lægemiddelstyrelsen gennemgik i sin redegørelse i) lægemidlet Omniscan, ii) kravene til godkendelse af et lægemiddel, iii) ændringer i godkendelsen af Omniscan, iv) bivirkninger ved Omniscan, v) hændelsesforløbet 2006-2008, vi) risici for patienter med normal nyrefunktion, vii) ændring, suspendering eller tilbagekaldelse af en godkendelse samt viii) forbruget af Omniscan i Danmark.

Lægemiddelstyrelsen synes - uden specifikt at konkludere her på - at nå frem til, at der ikke var belæg for, at Lægemiddelstyrelsen skulle eller burde have reageret anderledes end det skete i forbindelse med håndteringen af Omniscan. Der henvises i denne forbindelse blandt andet til vurderingerne foretaget af Lægemiddelstyrelsen på siderne 11-12, 30, 33, 34-35 og 44-45 i redegørelsen af 27. marts 2008.

³⁸ *Gibby WA et al.*: Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) retention in human bone tissue by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy, *Invest Radiol* 2004;39(3):138-142.

³⁹ *White et al.*: Comparison of Gd (DTPABMA)(Omniscan) versus Gd (HP-DO3A)(Pro-Hance) relative to gadolinium retention in human bone tissue by inductively coupled plasma mass spectroscopy, *Invest Radiol* 2006; 41: 272-8.

⁴⁰ *High et al.*: Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis, *J. Am Acad Dermatol*, 2007 Ja, 56(1): 21-6.

⁴¹ *Cowper SE, Bucula R.*: Nephrogenic fibrosing dermopathy: suspect identified, motive unclear, *Am J Dermatopathol* 2003; 25: 358.

KROMANN
REUMERT

| | | |
|-------|---|----|
| 3. | DET RETLIGE GRUNDLAG FOR MYNDIGHEDERNES VIRKE | 37 |
| 3.1 | Godkendelse af lægemidler | 37 |
| 3.1.1 | Variationsansøgninger | 40 |
| 3.1.2 | Lægemiddelstyrelsens pligt til selvstændig undersøgelse | 41 |
| 3.1.3 | Krav til produktresuméet | 43 |
| 3.2 | Ændring, suspension og tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse | 45 |
| 3.3 | Bivirkningsindberetninger | 49 |
| 3.3.1 | Bivirkningsnævnet/bivirkningsrådet | 50 |
| 3.3.2 | Forvaltningsretligt aspekt..... | 51 |

3. **DET RETLIGE GRUNDLAG FOR MYNDIGHEDERNES VIRKE**

I dette kapitel vil det juridiske grundlag for godkendelsen af lægemidler og efterfølgende ændring af en godkendelse efter den danske lægemiddellovgivning blive uddybet.

Herefter vil Lægemiddelstyrelsens forvaltningsretlige oplysningspligt samt styrelsens beføjelser i forhold til at ændre, suspendere eller tilbagekalde en godkendelse blive beskrevet nærmere.

Endelig vil det danske system for indberetning af bivirkninger blive beskrevet.

3.1 **Godkendelse af lægemidler**

Lægemidler skal godkendes med virkning for Danmark, før de lovligt kan bringes på markedet. Det følger af lægemiddellovens § 7⁴², at godkendelsen enten kan udstedes af Lægemiddelstyrelsen eller af EU-kommissionen i medfør af EU-retten.

"Et lægemiddel må kun forhandles eller udleveres her i landet, når der er udstedt en markedsføringstilladelse enten af Lægemiddelstyrelsen i medfør af denne lov eller af Europa-Kommissionen i medfør af EU-retlige regler om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler m.v. (fællesskabsmarkedsføringstilladelse), jf. dog §§ 11 og 29-32."

Dette krav fandtes tidligere i lægemiddelloven af 1975⁴³, § 13, stk. 1, hvoraf fremgik, at

"Farmaceutiske specialiteter må kun sælges eller udleveres, når de er optaget i Sundhedsstyrelsens specialitetsregister".

Omniscan blev ansøgt efter den såkaldte "multi state-procedure", som var en forløber for den nuværende "mutual recognition-procedure", hvilket er en del af den decentrale godkendelsesprocedure⁴⁴, som hverken er en fuld EU-godkendelse eller en ren national ansøgning og godkendelse.

⁴² Lov nr. 1180 af 12. december 2005 med senere ændringer.

⁴³ Lov nr. 327 af 26. juni 1975 med senere ændringer.

⁴⁴ I den decentrale procedure (DCP) søges der om godkendelse i flere EU (EØS) lande samtidig. I henhold til proceduren er der dog ikke, som i den gensidige anerkendelsesprocedure, udstedt en national godkendelse i et EU (EØS) land i forvejen. Referencelandet (RMS) er ansvarlig for gennemførelsen af den decentrale procedure og den faglige vurdering af ansøgningen.

Multi state-proceduren blev indført ved direktiv 75/319/EØF⁴⁵ med det formål at gøre det lettere at få udstedt markedsføringstilladelse til et lægemiddel i flere medlemsstater samtidig. Denne procedure var baseret på et princip om gensidig anerkendelse, hvilket indebærer, at indehaveren af en markedsføringstilladelse, udstedt af den relevante myndighed i én medlemsstat i overensstemmelse med reglerne i direktiv 65/65/EØF⁴⁶, kunne indgive en ansøgning til mindst to andre medlemsstater (oprindeligt 5, men ændret ved direktiv 83/570/EØF⁴⁷) med den allerede opnåede godkendelse som reference.

Ansøgningen om godkendelse skulle fortsat - som den første ansøgning - være ledsaget af de oplysninger, der krævedes efter direktiv 65/65/EØF, artikel 4 (med senere ændringer). Det vil sige oplysninger om kvalitativ og kvantitativ sammensætning, indikationer, bivirkninger, kontrolmetoder, gennemførte forsøg, herunder farmakologiske og toksikologiske forsøg mm.

Ansøgeren skulle attestere, at de indleverede oplysninger og dokumentation var identiske med dem, som den første medlemsstat havde accepteret og baseret sin godkendelse på, og udtrykkeligt påpege eventuelle tilføjelser.

Proceduren bestod, som det fremgår, af to forhandlingsfaser. Først indsendtes en ansøgning til én medlemsstat. På grundlag af godkendelsen fra denne medlemsstat kunne ansøgeren søge lægemidlet godkendt i en eller flere andre medlemsstater. Derefter skulle de andre medlemsstater som udgangspunkt inden for en frist på 120 dage fra det tidspunkt, hvor den sidste af de berørte medlemsstater havde modtaget en komplet ansøgning, vurdere og eventuelt godkende lægemidlet. Der skulle ved vurderingen tages behørigt hensyn til den allerede udstedte markedsføringstilladelse. Dette afstedkom dog ikke, at den enkelte myndighed ikke skulle foretage en selvstændig og fuldstændig vurdering af den foreliggende ansøgning. Lægemiddelstyrelsen havde således fortsat pligt til at foretage en fuldstændig vurdering af, om en ansøgning opfyldte betingelserne for godkendelse i Danmark.

Der blev i forbindelse med indførelsen af multi state-proceduren også nedsat et udvalg, der skulle håndtere blandt andet de situationer, der måtte opstå, såfremt en eller flere af medlemsstaterne ikke ville anerkende referencegodkendelsen.

For så vidt angår den nationale danske godkendelse fulgte det af den dagældende lægemiddellov af 1975, § 15:

⁴⁵ Rådets direktiv 75/319/EØF af 20. maj 1975.

⁴⁶ Rådets direktiv 65/65/EØF af 26. januar 1965. Senere afløst af direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001.

⁴⁷ Rådets direktiv 83/570/EØF af 26. oktober 1983.

"For registrering af en farmaceutisk specialitet skal følgende betingelser være opfyldt:

- 1) den skal være fremstillet i en virksomhed, der råder over fornøden faglig kundskab, og hvis indretning og drift anses at sikre betryggende fremstilling af denne specialitet,*
- 2) den skal være af tilfredsstillende beskaffenhed, og skal i sammenligning med allerede godkendte specialiteter være formålstjenlig i sundhedsmæssig henseende,*
- 3) den må ikke ved normal anvendelse medføre bivirkninger, der står i misforhold til den tilsigtede virkning eller frembyde fare af sundhedsmæssig art,*
- 4) det farmaceutiske, farmakologiske, toksikologiske og kliniske arbejde skal være således oplyst og dokumenteret, at det må anses for rimeligt og forsvarligt, at varen frigives til anvendelse i overensstemmelse med de i ansøgningen anførte indikationer, og*
- 5) den øgede sundhedsmæssige risiko, der måtte foreligge, hvis den farmaceutiske specialitet indeholder flere aktive bestanddele, skal dokumenteres at være uvæsentlig i forhold til den terapeutiske værdi som kombinationspræparatet frembyder."*

Den grundlæggende forudsætning for, at et lægemiddel kunne blive godkendt, var således, ligesom under den nu gældende lægemiddellov, at der var et gunstigt forhold mellem lægemidlets virkning og de risici, der var forbundet med at bruge lægemidlet, jf. også Lægemiddelstyrelsens redegørelse om kontrastmidlet Omnican. Det samme gælder godkendelse af en variation til det tidligere godkendte lægemiddel, jf. forarbejderne til 1975-loven nedenfor pkt. 3.1.1 om variationsansøgninger.

I dag følger det af lægemiddellovens § 8:

"Lægemiddelstyrelsen udsteder efter ansøgning markedsføringstilladelse til et lægemiddel, hvis forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet er gunstigt og der i øvrigt ikke foreligger afslagsgrunde som nævnt i §§ 12 og 13. Stk. 2. Ved afvejning af forholdet mellem fordele og risici ved et lægemiddel vurderes lægemidlets positive terapeutiske virkninger i forhold til risici forbundet med lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning og risici for uønsket påvirkning af miljøet, jf. dog § 12, stk. 2."

Godkendelsen af lægemidler var således i 1994 og er fortsat i dag baseret på en afvejning af fordele og risici ved lægemidlet på grundlag af den dokumentation, som ansøgeren har indleveret. Dokumentationen skal være fyldestgørende for at opfylde betingelserne for en godkendelse⁴⁸.

⁴⁸ Af forarbejderne til § 8 i lovforslaget til 2005-lægemiddelloven følger det:

"Lovforslagets § 8, stk. 1, fastslår det fundamentale princip, at markedsføringstilladelse alene kan udstedes, hvis afvejningen mellem fordele og risici ved brugen af lægemidlet er gunstig.

[...]

Lovforslagets § 8, stk. 2, implementerer artikel 1, nr. 28 og 29, i direktivet om lægemidler til mennesker og artikel 1, nr. 19 og 20, i direktivet om lægemidler til dyr og fastslår, at der ved behandlingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse til et lægemiddel skal foretages en afvejning af på den ene side lægemidlets positive terapeutiske virkninger og på den anden side risici forbundet med lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning samt risici for uønskede virkninger på miljøet. Indvirkningen på miljøet skal undersøges og det skal i konkrete tilfælde overvejes at indføre særlige foranstaltninger med henblik på at begrænse den.

3.1.1 Variationsansøgninger

I lægemiddeloven af 1975 var der ingen regler, der direkte regulerede spørgsmålet om, hvornår og under hvilke omstændigheder en markedsføringstilladelse kunne ændres på foranledning af indehaveren.

Af forarbejderne til lægemiddeloven af 1975, § 15, følger det dog, at:

*"man har lagt afgørende vægt på at udforme betingelserne for optagelse i specialitetsregistret så almene, at sundhedsmyndighedernes adgang til kvalitativt og kvantitativt at tilpasse kravene til udviklingen afskæres. Specialiteter godkendes med de i ansøgningen anførte indikationer. Ændringer og udvidelser af indikationsområdet kræver godkendelse."*⁴⁹

Det fulgte således indirekte af forarbejderne til lægemiddeloven af 1975, at hvis en markedsføringstilladelsesindehaver skulle ønske at ændre markedsføringstilladelsen (ikke kun indkationen), ville ansøgningen herom skulle opfylde betingelserne for godkendelse af lægemidlet.

Af den nugældende lægemiddelov følger det direkte af § 26, 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.

Forudsætningen for godkendelse af en variationsansøgning er som ved godkendelse af et lægemiddel, at der på baggrund af en konkret vurdering foretaget af Lægemiddelstyrelsen baseret på det modtagne materiale er et gunstigt forhold mellem lægemidlets virkning og de risici, der er forbundet med at bruge det.

Oplysninger om formodede og konstaterede bivirkninger indgår i afvejningen mellem fordele og risici ved et lægemiddel.

[...]

I medfør af den foreslåede § 34, nr. 1, vil der blive fastsat regler om, at ansøgeren som led i en ansøgning om markedsføringstilladelse til et lægemiddel skal indsende oplysninger om lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning.

[...]

I medfør af den foreslåede § 34, nr. 6, vil der blive fastsat regler om Lægemiddelstyrelsens behandling af ansøgninger om markedsføringstilladelse. Bekendtgørelsen vil som hidtil ikke indeholde specifikke anvisninger på, hvordan afvejningen mellem fordele og risici skal foretages, da Lægemiddelstyrelsen i vidt omfang følger guidelines på fællesskabsniveau."

⁴⁹ Forslag til Lov om lægemidler fremsat den 28. januar 1975 af indenrigsministeren, bemærkning til § 15.

Af Lægemiddelovens § 96 følger det, at Lægemiddelstyrelsen i ansøgninger om ændringer i og tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser til lægemidler kan rådføre sig med Registreringsnævnet.

Af § 34 i 1975-loven, og senere lovbekendtgørelsen fra 1995, fulgte det, at Registreringsnævnet

"afgiver indstilling til Sundhedsstyrelsen i sager om ansøgning om og tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser til farmaceutiske specialiteter og om kliniske afprøvninger af lægemidler".

I 1998 blev det med lov nr. 1043 af 23. december 1998 præciseret, at godkendelser var direktøren for Lægemiddelstyrelsens ansvar, og at Lægemiddelstyrelsen ikke var forpligtet til at rådføre sig med nævnet.⁵⁰ Indtil lovændringen i 1998 havde der været tvivl om, hvorvidt der forelå en pligt for Lægemiddelstyrelsen til at rådføre sig med blandt andre Registreringsnævnet og følge dets indstilling.

3.1.2 **Lægemiddelstyrelsens pligt til selvstændig undersøgelse**

Lægemiddelstyrelsens udstedelse af godkendelse/markedsføringstilladelse er underlagt de almindeligt gældende forvaltningsretlige krav til sagsbehandlingen, uanset om det er en godkendelse, der udstedes på grundlag af en ren national ansøgning eller som følge af den decentrale procedure.

Det forvaltningsretlige udgangspunkt, baseret på uskrevne forvaltningsretlige grundsætninger, er, at det i kraft af officialmaksimen er myndigheden, der har ansvaret for sagens oplysning⁵¹.

Officialmaksimen forpligter således den myndighed, der skal træffe en forvaltningsretlig afgørelse, til at sikre, at der er tilvejebragt korrekte og tilstrækkelige oplysninger til, at der kan træffes en materielt korrekt afgørelse.

Maksimens indhold og rækkevidde må fastlægges med udgangspunkt i det materielle retsgrundlag og de hensyn, der ligger bag reglerne om sagsoplysning. Det må således bero på en konkret vurdering fra sag til sag, hvor mange oplysninger myndigheden skal indhente. Der skal indhentes tilstrækkelige oplysninger til, at der på et forsvarligt grundlag kan træffes en materiel rigtig afgørelse. Dette fremgår for eksempel af FOB 1990.140:

⁵⁰ Lovforslag nr. 58 af 28. oktober 1998.

⁵¹ Se f.eks. *Rønsholdt, S.* (2010): *Forvaltningsret*, Thomson Reuters, 3. udgave, side 370

"Det grundlæggende forvaltningsretlige officialprincip forpligter den myndighed, der skal træffe afgørelse i en sag, til at tilvejebringe korrekte og tilstrækkelige oplysninger, at der kan træffes en materielt rigtig afgørelse. Dette kan eventuelt ske i samarbejde med parten eller andre myndigheder."

Ved vurderingen af omfanget af materiale, som en forvaltningsmyndighed skal indhente, må hensynet til afgørelsens materielle rigtighed afvejes i forhold til hensynene til kort sagsbehandlingstid, ressourceforbrug, effektivitet mv.

Jo mere indgribende eller betydningsfuld en forvaltningsmyndigheds afgørelse er, desto større krav stilles til omfanget af det oplysningsgrundlag, som myndigheden træffer sin afgørelse på baggrund af. I sagen FOB 1999.140 vedrørende Indenrigsministeriets afslag på opholds- og arbejdstilladelse udtalte Ombudsmanden:

"Princippet forudsætter ikke alene, at alle relevante forhold er oplyst ved det foreliggende materiale, men også at oplysningerne er pålidelige. Er der tvivl om holdbarheden af et væsentligt faktum, hører det med til sagsoplysningen at søge denne tvivl afklaret, således at det ved sædvanlig bevismæssig vurdering kan afgøres, om den pågældende oplysning lægges til grund for afgørelsen."

Lægemiddelstyrelsen er som forvaltningsmyndighed forpligtet til at sikre, at også godkendelsessager eller ansøgninger om variationer er forsvarligt oplyst, således at der kan træffes en materielt rigtig afgørelse.

I sager, hvor en part søger en begunstigende afgørelse - som for eksempel en ansøgning om godkendelse af et lægemiddel - er parten efter begæring fra myndigheden som udgangspunkt forpligtet til at bidrage med de oplysninger, som er nødvendige for afgørelsen, og som myndigheden ikke selv har til rådighed.

Lægemiddelstyrelsen må således i forbindelse med ansøgningen om godkendelse af et lægemiddel undersøge og vurdere, om den givne ansøgning indeholder alle nødvendige oplysninger, samt om disse er korrekte og veldokumenterede. Hvis Lægemiddelstyrelsen vurderer, at dette ikke er tilfældet, er der en pligt for styrelsen til at indhente yderligere oplysninger fra ansøgeren eller til selv at foretage yderligere undersøgelser, jf. også § 21 og § 22 i bekendtgørelse nr. 1239 af 12. december 2005.

Der er imidlertid ikke en selvstændig pligt for Lægemiddelstyrelsen til altid selv at foretage yderligere selvstændige undersøgelser. Hvorvidt Lægemiddelstyrelsen i en konkret sag har en sådan pligt til yderligere selvstændige undersøgelser, må afgøres efter en vurdering af det oplysningsgrundlag, som parten har fremlagt i forbindelse med ansøgningen, sammenholdt med, hvor betydningsfuld afgørelsen er for adressaten eller befolkningen i øvrigt.

Da Lægemiddelstyrelsens afgørelser i sager om godkendelse af et lægemiddel generelt må anses som meget betydningsfulde i forhold til menneskers sundhed, må det antages, at der i disse sager stilles forholdsvist strenge krav til oplysningsgrundlaget for afgørelsen.

3.1.3 **Krav til produktresuméet**

I forbindelse med Lægemiddelstyrelsens godkendelse af et lægemiddel til markedsføring i Danmark skal Lægemiddelstyrelsen ligeledes godkende et produktresumé, som indeholder en række oplysninger om lægemidlet, navnlig kliniske oplysninger⁵², farmakologiske oplysninger⁵³ og farmaceutiske oplysninger⁵⁴. Produktresuméet indeholder derfor blandt andet oplysninger om lægemidlets sammensætning, indikationer, kontraindikationer, bivirkninger, dosering og egenskaber samt eventuelle forsigtighedsforanstaltninger og advarsler. Emballagen skal tillige indeholde en indlægsseddel udarbejdet i overensstemmelse med produktresuméet, og som er bestemt til forbrugeren.

Rådets direktiv 65/65/EØF, som ændret ved 75/318/EØF, og direktiv 89/343/EØF⁵⁵ (senere afløst af direktiv 2001/83/EF med senere ændringer) indeholdt en række betingelser, som skulle være opfyldt, for at en markedsføringstilladelse for et lægemiddel kunne udstedes, heriblandt regler vedrørende indholdet af produktresuméet. Direktiverne blev implementeret i dansk ret gennem henvisning i bekendtgørelse 727 af 9. september 1993.

Ifølge Rådets direktiv 65/65/EØF artikel 4, stk. 2, nr. 9, skulle en ansøgning om godkendelse af et lægemiddel ledsages af et resumé af lægemidlets egenskaber (produktresumé). Kravene til produktresuméets indhold var oplyst i Rådets direktiv 83/570/EØF af 26. oktober 1983, artikel 4a, og skulle blandt andet indeholde de ovenfor nævnte oplysninger.

Ifølge direktivets artikel 4b skulle produktresuméet vedlægges ansøgning om godkendelse af lægemidlet. De kompetente myndigheder i medlemsstaten skulle træffe alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at oplysningerne i resuméet var i

⁵² De kliniske oplysninger skal blandt andet indeholde: indikationer, dosering, kontraindikationer, interaktioner, bivirkninger mv.

⁵³ Farmakologiske oplysninger indeholder: terapeutisk klassifikation, farmakodynamiske egenskaber, farmakokinetiske egenskaber og prækliniske oplysninger.

⁵⁴ Farmaceutiske oplysninger indeholder blandt andet: Indholdsstoffer, uforlideligheder, opbevaringstid, instruktioner vedrørende håndtering mv.

⁵⁵ Direktiv 75/318 af 20. maj 1975 om bestemmelser og dokumenter, der skal ledsage en ansøgning om markedsføringstilladelse og direktiv 89/343 af 3. maj 1989 om radioaktive lægemidler.

overensstemmelse med de oplysninger, der forelå ved meddelelsen af markedsføringstilladelsen eller senere.

Ved bekendtgørelse nr. 165 af 13. marts 1995 blev reglerne nedfældet i dansk lovgivning. Dette skete med hjemmel i den daværende lægemiddellovs § 14, stk. 3⁵⁶. I henhold til bekendtgørelsens § 3, stk. 1, nr. 10, skulle en ansøgning om markedsføringstilladelse til et lægemiddel indeholde forslag til et produktresumé, som Sundhedsstyrelsen skulle vurdere sammen med ansøgningen. Af bekendtgørelsens § 7 fremgik det:

"§ 7. Produktresuméet for lægemidler til human brug skal indeholde følgende oplysninger:

1. *Lægemidlets navn,*
2. *den kvalitative og kvantitative sammensætning for så vidt angår de aktive indholdstoffer. Ved angivelsen af sammensætningen anvendes International Nonproprietary Name (INN-navn), PH.Eur. navn, DLS-navn, trivialnavn eller kemisk betegnelse,*
3. *lægemiddelformen,*
4. *kliniske oplysninger:*
 - a) *Terapeutiske indikationer,*
 - b) *dosering og administrationsmåde,*
 - c) *kontraindikationer,*
 - d) *særlige advarsler og forsigtighedsregler vedr. brugen*
 - e) *interaktion med andre lægemidler samt andre former for interaktion,*
 - f) *anvendelse under graviditet og amning,*
 - g) *trafikfarlighed,*
 - h) *bivirkninger, og*
 - i) *overdosering, evt. oplysning om symptomer, nødhjælpsbehandling og modgift.*
5. *Farmakologiske oplysninger:*
 - a) *Farmakodynamiske oplysninger,*
 - b) *Farmakokinetiske oplysninger, og*
 - c) *Prækliniske oplysninger.*
6. *Farmaceutiske oplysninger:*
 - a) *liste over hjælpestoffer,*
 - b) *uforligeligheder,*
 - c) *opbevaringstid,*
 - d) *særlige opbevaringsforhold,*
 - e) *beholderens sammensætning og art, og*
 - f) *instruktioner vedr. håndtering.*
7. *Navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen og evt. repræsentant, og*
8. *Markedsføringstilladelsens nummer."*

Ovennævnte krav var identiske med de krav, som allerede gjaldt efter direktiverne.

I perioden fra 1995 og frem til i dag er der kun foretaget mindre ændringer i formuleringen af kravene til produktresuméer. Der blev i 2005 til § 7, stk. 1, tilføjet nr. 9) og 10) til bekendtgørelsen, hvoraf følger, at produktresuméet også skal indeholde

⁵⁶ Lov nr. 327 om lægemidler af 26. juni 1975 (lægemiddelloven)

oplysninger om dato for første markedsføringstilladelse eller forlængelse af tilladelsen samt dato for seneste revision.

Herudover blev der i de danske regler indføjet en bestemmelse i § 7, stk. 2, om, at produktresuméet for radioaktive lægemidler skulle indeholde supplerende oplysninger. Disse regler gjaldt allerede som følge af Rådets direktiv 89/343/EØF, hvorfor der ikke var tale om nye krav til denne type lægemidler.

3.2 **Ændring, suspension og tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse**

Lægemiddelstyrelsen skal/kan, jf. lægemiddeloven §§ 14-15⁵⁷, ændre, suspendere eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse, som den selv har udstedt.

Betingelserne er:

§ 14. Lægemiddelstyrelsen ændrer, suspenderer eller tilbagekalder en markedsføringstilladelse til et lægemiddel, hvis det viser sig, at

- 1) forholdet mellem fordele og risici ikke er gunstigt,*
- 2) den terapeutiske virkning mangler,*
- 3) lægemidlet ikke har den angivne kvalitative eller kvantitative sammensætning,*
- 4) væsentlige oplysninger, der er fremført af ansøgeren til støtte for ansøgningen om markedsføringstilladelsen, er urigtige eller*
- 5) egenkontrollen efter regler fastsat i medfør af § 40, stk. 3, ikke er blevet gennemført.*

Stk. 2. Lægemiddelstyrelsen kan ændre, suspendere eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse til et lægemiddel, hvis

- 1) indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke overholder vilkår for tilladelsen fastsat i medfør af § 9, stk. 1,*
- 2) mærkning eller indlægsseddel ikke er i overensstemmelse med regler fastsat i medfør af § 57 eller*
- 3) indehaveren af markedsføringstilladelsen ændrer i produktresuméet eller de dokumenter, der ligger til grund for markedsføringstilladelsen, uden Lægemiddelstyrelsens tilladelse hertil, jf. § 26, stk. 1.*

§ 15. Ud over de i § 14 nævnte tilfælde ændrer, suspenderer eller tilbagekalder Lægemiddelstyrelsen en markedsføringstilladelse til et lægemiddel til mennesker, hvis

- 1) indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke har taget hensyn til nye oplysninger om den tekniske og videnskabelige udvikling i overensstemmelse med § 21 eller*
- 2) indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke har underrettet Lægemiddelstyrelsen om nye oplysninger om forholdet mellem lægemidlets fordele og risici i overensstemmelse med § 25, stk. 1.*

Betingelserne for ændring, suspension eller tilbagekaldelse må anses for udtømmende oplistet i bestemmelserne. En ændring, der medfører at forholdet mellem fordele og risici ikke længere er gunstigt, er listet som en af begrundelserne for, at

⁵⁷ Lov nr. 1180 om lægemidler af 12. december 2005 (lægemiddeloven).

Lægemiddelstyrelsen ændrer, suspenderer eller tilbagekalder en markedsføringstilladelse.

Valget mellem ændring, suspension eller tilbagekaldelse skal ske ud fra det forvaltningsretlige proportionalitetsprincip, hvilket indebærer, at Lægemiddelstyrelsen altid har pligt til at vælge det mindst indgribende middel for at nå det ønskede mål. Dette indebærer også, at Lægemiddelstyrelsen kan vælge kun at suspendere dele af markedsføringstilladelsen eller tilbagekalde eksempelvis en tidligere godkendelse af en variationsansøgning.

Der skal som udgangspunkt noget særligt til, før en forvaltningsmyndighed ændrer, suspenderer eller tilbagekalder en begunstigende forvaltningsakt, som for eksempel en godkendelse, som myndigheden selv har udstedt. Det kræver, at de omstændigheder, der gør sig gældende, er nye og væsentlige.

Ved væsentlige, nye oplysninger forstås oplysninger af en sådan karakter, at afgørelsen/godkendelsen kunne have fået et andet indhold, hvis oplysningerne havde været kendt af myndigheden fra starten. Dette indebærer også, at bivirkningsindberetninger kan danne grundlag for en forpligtelse for Lægemiddelstyrelsen til at genoptage vurderingen af en allerede udstedt markedsføringstilladelse, såfremt disse peger på nye og hidtil ukendte risici ved lægemidlet.

Lægemiddelstyrelsen har som en myndighed, der har udstedt en begunstigende forvaltningsakt i form af en markedsføringstilladelse, en pligt til at sikre sig, at de oplysninger, der skal danne grundlag for en eventuel ændring eller suspension eller endda en tilbagekaldelse, er troværdige og valide.

Hvilken grad af dokumentation der kan kræves, før Lægemiddelstyrelsen reagerer, afhænger af det modstående hensyn/risiko og vil i sidste ende bero på en konkret afvejning, hvor kravet til dokumentationen også er afhængig af, om Lægemiddelstyrelsen ønsker generelt at tilbagekalde en markedsføringstilladelse eller, om styrelsen ønsker at suspendere dens anvendelse for en given patientgruppe. I vurderingen af dokumentationen og den adækvate reaktion er det også relevant at tage hensyn til, hvilken form for medicin, der er tale om, om det er en muligt livsreddende medicin, om der er andre behandlingsalternativer etc.

Lægemiddelstyrelsen har imidlertid som offentlig forvaltningsmyndighed, hvis primære formål er at sikre befolkningen effektive og sikre lægemidler, en forpligtelse til at reagere, hvis styrelsen bliver gjort bekendt med, at et givent lægemiddel muligvis har alvorlige og hidtil ukendte bivirkninger på patienter generelt eller en enkelt gruppe af patienter.

Hensynet til dyrs og menneskers sikkerhed giver således Lægemiddelstyrelsen pligt til altid at reagere adækvat, herunder ved at suspendere en markedsføringstilladelse helt eller delvist, genindføre en tidligere kontraindikation eller foretage et andet efter omstændighederne nødvendigt tiltag.

Dette hensyn kommer allerede til udtryk i lægemiddelovens § 14, stk. 1, nr. 1, hvorefter en markedsføringstilladelse ændres, suspenderes eller tilbagekaldes, såfremt forholdet mellem fordele og risici ikke er gunstigt.

Bivirkningsindberetninger kan således danne grundlag for at ændre, suspendere eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse. Dette ses også indirekte af de forpligtelser, der følger af artikel 107(1) i direktiv 2001/83/EF.

Lægemiddelstyrelsen anfører i sin redegørelse fra marts 2008 side 44, at en godkendelse af et lægemiddel ikke frit kan ændres eller tilbagekaldes af styrelsen, da en sådan godkendelse har karakter af en begunstigende forvaltningsakt:

"Hvis den lov, som afgørelsen er udstedt med hjemmel i, udtrykkeligt angiver de grunde, der kan føre til ændring, suspendering eller tilbagekaldelse af en afgørelse, vil man normalt kunne slutte modsætningsvist, at det ikke kan ske af andre end de angivne grunde."

[...]

"Hvis markedsføringstilladelsen til et lægemiddel suspenderes eller tilbagekaldes, betyder det ikke kun, at risikoen for eventuelle bivirkninger ved brug af netop dette lægemiddel elimineres, men også at patienter, der bruger og har gavn af lægemidlet, fratages en behandlingsmulighed."

"Afvejningen af fordele over for risici er et centralt element i såvel godkendelse som overvågning af lægemidler, og heri ligger, at ikke enhver risiko kan begrunde, at et lægemiddel fjernes fra markedet."

Lægemiddelstyrelsen er af den opfattelse, at enhver ændring i godkendelsen af Omniscan skal ses i lyset af en samlet risk-benefit afvejning for alle patienter.

Imidlertid har Lægemiddelstyrelsen yderligere forpligtelser i medfør af artikel 107(1) i direktiv 2001/83/EF. Finder en medlemsstat, som følge af en evaluering af lægemiddelovervågningsdata, at en markedsføringstilladelse bør ændres, suspenderes eller tilbagekaldes i overensstemmelse med den i artikel 106, stk. 1, nævnte vejledning⁵⁸, underretter den straks det europæiske lægemiddelagentur (EMA), de andre medlemsstater og indehaveren af markedsføringstilladelsen herom. I hastetilfælde kan den pågældende medlemsstat suspendere markedsføringstilladelsen for et lægemiddel,

⁵⁸ Denne vejledning er offentliggjort i bind 9 i Regler vedrørende lægemidler i Det Europæiske Fællesskab, jf. artikel 106 i direktiv 2001/83/EF.

forudsat at agenturet, Kommissionen og de andre medlemsstater underrettes derom senest den følgende hverdag.

Lægemiddelstyrelsens skøn skal således tage højde for den i Bind 9 anførte vejledning. Heraf fremgår blandt andet:

"Overall benefit-risk assessment should take into account and balance all the benefits and risks referred to below. Benefit-risk assessment should be conducted separately in the context of each indication, which may impact on the conclusions and actions."⁵⁹

Det fremgår heraf, at bivirkninger hos en konkret patientgruppe ikke udelukker ændringer i godkendelsen. Lægemiddelstyrelsen lægger i sin redegørelse side 44 afgørende vægt på, at andre patienter vil blive frataget en behandlingsmulighed. Det er en vidtrækkende konklusion at drage, idet alternative behandlingsmuligheder (MR-kontrastmidler) var tilgængelige, og en ændring (tilføjelse) af kontraindikationen ikke ville være til skade for andre patientgrupper (ikke nyrepatienter).

Forvaltningsretligt er det i denne sammenhæng også nødvendigt, at myndigheden overvejer, om et tilsvarende resultat kunne opnås af en anden vej - eksempelvis i form af en effektiv kommunikation til lægerne.

Hvilke midler myndighederne kan benytte sig af, fremgår af Kommissionsvejledningen, hvorefter:

"Member States should interact with doctors and other healthcare professionals to ensure adequate reporting of adverse reactions to the competent authorities. To this end, it is desirable that each Member State should ensure the following: [...]

- that regular contact is maintained between the pharmacovigilance centre and healthcare professionals for example by:

- *the publishing of regular adverse reactions bulletins,*
- *the sending of "Dear Doctor" letters, where appropriate, (either by the competent authority and/or the MA holder),*
- *the provision of requested information on a one-to-one basis where possible.*

59 Principles of benefit-risk assessment, pkt. 1.6.1 i Volume 9, Pharmacovigilance Medicinal Products for Human use and Veterinary Medicinal Products.

Kommissionsvejledningen⁶⁰ opstiller retningslinjer for, i hvilke situationer et "Dear Healthcare Professional"-brev ("DHCP") anses for nødvendigt eller på sin plads:

"Dissemination of a DHPC is usually required in the following situations:

[...]

- In other situations relevant to the safe and effective use of the medicinal product at the request of a national Competent Authority or, in the case of centrally authorised product, at the request of the Agency or European Commission.

Other situations where dissemination of a DHPC may be appropriate include:

- A change in the outcome of the evaluation of the risk-benefit balance due to new data, in particular from a study or spontaneous reports that identify a previously unknown risk or a change in the frequency or severity of a known risk; or

[...]

3.3 **Bivirkningsindberetninger**

Der foreligger regler for såvel lægers som virksomheders forpligtelse til at indberette bivirkninger samt om myndighedernes behandling af de modtagne oplysninger.

Den udførlige regulering på området er først indført de senere år. Den nuværende udformning fik reglerne i 2005.

Det er indehaveren af en markedsføringstilladelse, der har det primære ansvar for det lægemiddel, der bringes på markedet. Der skal derfor ske en systematisk bearbejdning af alle oplysninger om formodede bivirkninger, der kommer til markedsføringstilladelsesindehaverens kendskab.

Det følger af lægemiddellovens⁶¹ § 53, stk. 1, at indehaveren af markedsføringstilladelsen har en forpligtelse til at:

- 1) føre fortegnelser over formodede bivirkninger,
- 2) stille fortegnelserne til rådighed for Lægemiddelstyrelsen,
- 3) indberette oplysninger om bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen og
- 4) udarbejde og indsende periodiske sikkerhedsopdateringer til Lægemiddelstyrelsen.

⁶⁰ Volume 9A, part IV: Guidelines for Marketing Authorisation Holders and Competent Authorities on Pharmacovigilance Communication.

⁶¹ Lov nr. 1180 om lægemidler af 12. december 2005.

Derudover reguleres virksomhedernes håndtering af oplysninger om bivirkninger i to bekendtgørelser.⁶²

Det fremgår blandt andet heraf, at der skal indsendes periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR) om alle bivirkninger, som virksomheden med rimelighed må formodes at have kendskab til, uanset hvor i verden bivirkningen har vist sig. PSUR'er skal indsendes til Lægemiddelstyrelsen hver sjette måned de første to år efter godkendelsen, herefter én gang om året i de næste to år og derefter hvert tredje år.

Såfremt virksomheden bliver opmærksom på alvorlige, ukendte bivirkninger, skal der ske en indberetning straks og senest efter 15 dage til Lægemiddelstyrelsen samt de relevante EU-referencelande (decentrale procedure).

Ifølge forarbejderne til lægemiddelovens § 56⁶³ udgør bivirkningsindberetningerne et statistisk værktøj for Lægemiddelstyrelsen til brug for vurderingen af et lægemiddels sikkerhedsprofil:

"Bivirkningsindberetninger udgør et statistisk værktøj til brug for vurderingen af et lægemiddels sikkerhedsprofil..."

Lægemiddelstyrelsen anvender indberetningerne som grundlag for den løbende vurdering af markedsførte produkter, men foretager ikke i anledning af den enkelte indberetning en vurdering af, om den eller de indberettede bivirkninger har en reel sammenhæng med de lægemidler, der anføres i indberetningen. En samlet vurdering af de indberettede bivirkninger ved et lægemiddel foretages i forbindelse med behandlingen af PSUR'erne fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til lægemidlet.

Lægemiddelstyrelsen fører bivirkningsdatabasen, og Lægemiddelstyrelsen videregiver bivirkningsindberetninger til den virksomhed, der er indehaver af markedsføringstilladelsen, til den europæiske bivirkningsdatabase administreret af EMA samt til WHO. Såfremt der er tale om alvorlige bivirkninger, skal videregivelsen ske inden 15 dage.

3.3.1 **Bivirkningsnævnet/bivirkningsrådet**

Bivirkningsnævnet blev nedlagt med virkning fra den 1. juli 2003. Indtil da foretog nævnet en konkret, faglig vurdering af de bivirkningsindberetninger, som blev indgivet

⁶² Bkg. nr. 1238 af 12. december 2005, som ændret ved Bkg. nr. 587 af 27. maj 2010, og Bkg. nr. 1214 af 7. december 2005.

⁶³ Forslag til lov om lægemidler fremsat den 5. oktober 2005 af indenrigs- og sundhedsministeren, bemærkning til § 56.