



**2018-01-17:**

# **Nytt fra Legemiddelverket**

**Steinar Madsen**

# **Del 1: Legemiddelmangel**

# Tallenes tale - mangler og avregistreringer i Norge\*

- 2008: 34
- 2009: 52
- 2010: 44
- 2011: 67
- 2012: 116
- 2013: 90
- 2014: 112
- 2015: 141
- 2016: 191
- 2017: 358



VARSLER TILTAK: Steinar Madsen og Statens legemiddelverk legger til rette for at utenlandske pakninger av tablettene kan brukes i Norge i mangelperioden. Foto: Colourbox/Dagens Medisin

**LEGEMIDLER**

## Frykter alvorlig mangel på blodpropp-medisin

Statens legemiddelverk melder om mangel på tablettar som brukes av 368.000 nordmenn.

Publisert: 2017-07-06 21:35

Målfrid Bordvik

[malfrid.bordvik@dagensmedisin.no](mailto:malfrid.bordvik@dagensmedisin.no)

\*Meldinger på Legemiddelverkets hjemmeside, inkludert mangelsituasjoner som varer mer enn ett år

# Årsaker – oppgitt av firma

Årsak	Antall 2016 (%)	Antall 2017 (%)
Totalt	191 (100)	358 (100)
Produksjonsvansker	75 (39)	131 (37)
Økt salg, manglende forsyning	33 (17)	66 (18)
Kvalitetssvikt	19 (10)	16 (4)
Forsinket levering	17 (9)	76 (21)
Avregistrert/midlertidig utgått	16 (8)	34 (9)
Andre årsaker	12 (6)	26 (7)
Ikke oppgitt	19 (10)	9 (3)

# Mangler fordelt på sykehus/spesialister og allmennhelsetjeneste

Hvem som ble rammet	Antall 2016 (%)	Antall 2017 (%)
Sykehus/spesialister	51 (27)	107 (30)
Sykehus/spesialister og allmennhelsetjeneste	21 (11)	46 (13)
Allmennhelsetjeneste	119 (62)	205 (57)

# Tiltak ved legemiddelmangel

<b>Tiltak</b>	<b>2016 (%)</b>	<b>2017 (%)</b>
<b>Bruk av tilsvarende legemiddel, andre styrker eller produsenter</b>	<b>115 (60)</b>	<b>225 (63)</b>
<b>Bruk av utenlandske pakninger</b>	<b>46 (24)</b>	<b>43 (12)</b>
<b>Bruk av annet legemiddel, samme legemiddel kan ikke skaffes</b>	<b>27 (14)</b>	<b>62 (17)</b>
<b>Rasjonering, ikke mulig å skaffe tilstrekkelig mengde</b>	<b>2 (1)</b>	<b>5 (2)</b>
<b>Nye retningslinjer for behandling</b>	<b>2 (1)</b>	<b>-</b>
<b>Annet</b>	<b>-</b>	<b>23 (6)</b>

# Spesielle hendelser i 2017

- **Hackerangrep**
  - 15 tilfeller i utlandet – to firmaer
- **Storm i Puerto Rico**
  - 1 tilfelle

# Nyhet: Mangelvarsel i Felleskatalogen

Legemiddelmangel og avregistreringer 2017						
Dato	oppdatert	Legemiddelnavn	Varenumm	Virkestoff(er)	Firma	Årsak
02.01.2017	Overført fra 2016. Oppdatert 01.03.2017	Zantac 75 mg, 150 mg og 300 mg tabletter	037549, 037564, 086181, 441831, 530968	ranitidin	GlaxoSmithKline	Kvalitetssvikt/ Midlertidig utgått
02.01.2017	Overført fra 2016. Oppdatert 28.06.2017	Pranolol 20 mg og 40 mg	048280, 048322	propranolol	Actavis	Produksjonsproblemer

FRISØK I Felleskatalogen:

Søk

Interaksjonsanalyse Identifikasjonssøk Avansert søk

Spesialtema Forskrifter Adresser Pasienter

FK-tekst ✓ Pasientinformasjon SPC Vis | Utskrift

**Ibux**  
Weifa

**Antiflogistikum.**  
ATC-nr.: M01A E01

Står ikke på WADAs dopingliste

Melding om leveringssvikt:  
Ibux 20 mg/ml mikstur –  
**Status pr. 10.07.2017:** Pågående, med alternativer  
**Mangelsituasjon:** Forventet levering 15.08.2017.  
**Årsak:** Produksjonsproblemer  
**Råd:** Se informasjon i lenken til høyre. Nurofen 40 mg/ml er et alternativ. Utenlandske pakninger er tillatt solgt (forlenget til 01.09.2017).  
Ibux mikstur – se ytterligere informasjon

Indikasjoner | Dosering | Kontraindikasjoner | Forsiktighetsregler | Interaksjoner | Graviditet, amming og fertilitet | Bivirkninger | Bivirkninger / Forgiftingning | Egenskaper | Pakninger uten resept | Pakninger, priser og refusjon



# Globale løsninger?

- **EMA arbejder med tiltak mot legemiddelmangel i Europa**
  - Opprettet egen arbeidsgruppe hvor Norge deltar
- **FDA øker innsatsen mot legemiddelmangel i USA**

The screenshot shows the EMA website with the 'Human regulatory' menu selected. The page title is 'Shortages catalogue'. A sidebar on the left lists navigation options: Pre-authorisation, Post-opinion, Post-authorisation, Product information, and Scientific advice and protocol assistance. The main content area contains the following text:

The shortages catalogue contains information on medicine shortages that affect or are likely to affect more than one European Union (EU) Member State, where the European Medicines Agency has assessed the shortage and provided recommendations to patients and healthcare professionals across the EU.

It does not give a complete overview of all medicine shortages occurring in the EU, as most shortages are dealt with at a national level.

The screenshot shows the FDA website with the 'Drug Shortages' page selected. The page title is 'FDA Drug Shortages'. A search bar is present with the text 'Search by Generic Name or Active Ingredient:'. Below the search bar, there are tabs for 'Current/Resolved Shortages', 'Discontinuations', 'Therapeutic Categories', and 'New and Updated'. The main content area is titled 'Current and Resolved Shortages Listed by Generic Name or Active Ingredient' and includes a list of drugs with their status.

Generic Name or Active Ingredient	Status
<a href="#">Acetohydroxamic Acid (Lithostat) Tablets</a>	Currently in Shortage
<a href="#">Ammonium Chloride Injection</a>	Currently in Shortage
<a href="#">Aprepitant (Eemend) Capsules</a>	Currently in Shortage
<a href="#">Atropine Sulfate Injection</a>	Currently in Shortage
<a href="#">Azathioprine Tablet</a>	Currently in Shortage
<a href="#">Barium Sulfate for Suspension</a>	Resolved
<a href="#">Bupivacaine Hydrochloride (Marcaine, Sensorcaine) Injection</a>	Resolved
<a href="#">Caffeine Anhydrous (125mg/mL); Sodium Benzoate (125mg/mL) Injection</a>	Currently in Shortage
<a href="#">Calcium Chloride Injection, USP</a>	Currently in Shortage

# Hvilke hjemler trenger vi?

- **Legemiddelverket trenger hjemler slik at vi raskt kan:**
  - **Innføre hel eller delvis salgsstopp fra apotek og grossister**
  - **Opprette rådgivningsgrupper som kan fordele legemidler og gi nye retningslinjer**
  - **Gjennomføre rasjonering**
- **Utredning er startet**

# Legemiddelberedskap

- Departementet har varslet en nye gjennomgang av legemiddelberedskapen i 2018
- DSB kommer med en rapport om trusler mot legemiddelforsyningen i Norge



Illustrasjonsbilde: Helse-IT (Bilder: Colourbox)

DATAINNBREDD  
**PST og Kripos etterforsker innbrudd i datasytemene i Helse Sør-Øst**

Mistenker en avansert og profesjonell aktør.

**digi.no**

**Del 2:**

**Bruk utenom preparatomtalen**

# Oversikt

Engelsk betegnelse	Norsk betegnelse	Kommentar
Off license	Ikke godkjent legemiddel	<ul style="list-style-type: none"><li>• Legemiddel som ikke har markedsføringsstillatelse (MT) i Norge, men er godkjent i andre land</li><li>• Legemiddel som ikke er godkjent i noe land</li></ul>
Off label	Utenom preparatomtalen	<ul style="list-style-type: none"><li>• All bruk som ikke er i tråd med preparatomtalen: Indikasjon, aldersgruppe, dose, kontraindikasjon m.v.</li></ul>
Compassionate use program (CUP)	«Medfølende bruk»	<ul style="list-style-type: none"><li>• Etter søknad til Legemiddelverket, behandling med legemidler uten MT men som er under utprøving for alvorlige tilstander</li></ul>
Compassionate use, named patient	Spesielt godkjenningsfritak	<ul style="list-style-type: none"><li>• Melding/søknad om bruk av et legemiddel uten MT i Norge for enkeltpasient eller på sykehus</li></ul>

# Off license

- **Ofte det samme som godkjenningsfritak**
  - Flere av de mest brukte legemidlene på godkjenningsfritak har MT i andre land
    - Noen regnes ikke som legemiddel i andre land
      - Melatonin som brukes av 25 % av norske barn som får behandling mot ADHD
  - Legemidler eller stoffer som er (var) under utprøving eller som teoretisk kan virke
    - Abirateron – mot prostatakreft
      - Nå godkjent
    - Dikloroacetat – mot kreft
      - Forskning pågår, svak dokumentasjon

# Off label

- **Omfatter all bruk som ikke er angitt i preparatomtalen**
  - Indikasjon, kontraindikasjon, alder, dose m.m.
    - **Etter nytt regelverk skal bruk på barn (<18 år) angis spesielt i preparatomtalen**
      - P-piller til barn under 18 år er derfor formelt off label og utgjør faktisk en vesentlig del av off labelbruk i Norge!
    - **Avastin – Lucentis saken**
      - Legemidler med samme virkning – men ulik godkjenning og betydelig prisforskjell

# Compassionate use program (1)

- **Regulert av EU-direktiv**
  - **Spesielle vilkår skal være oppfylt**
- **Søknad til Legemiddelverket**
  - **Fremgangsmåte beskrevet på vår hjemmeside**



# Compassionate use program (2)

Tilstand	Legemiddel	Handelsnavn (MT-status)
Avansert melanom	Ipilimumab	Yervoy (MT)
Avansert prostatakraft	Kabazitaksel	Jevtana (MT)
Alvorlig influensa	Zanamivir, i.v.	Relenza (MT)
Hepatitt C	Boceprevir	Victrelis (MT)
Avansert prostatakraft	Abirateron	Zytiga (MT)
Lungekreft, lymfom, neuroblastom m. fl.	Crizotinib	Zalkori (MT, USA)
Metastaserende melanom	Cobimetinib	Cotellic (MT)
Metastaserende melanom	Pembrolizumab	Keytruda (MT)
Hepatitt C	Daclatasvir	Daclinzia (MT)
KLL	Ibrutinib	Imbruvica (MT)
Metastaserende melanom	Dabrafenib/trametinib	Tafinlar/Mekinist (MT)
Blødere, faktor VIII	Emicizumab	Hemlibra (MT, USA)*
Multippel sklerose	Ocrelizumab	Ocrevus (MT, EU)*
Hode-halskreft	Nimorazol	(ikke MT)*
Alvorlig influensa	Zanamivir i.v.	(ikke MT)*

\*Tar inn pasienter

Søknader om CUP siden 1.1.2010

# Spesielt godkjenningsfritak

- **Regulert av EU-direktiv**
  - **Egentlig beregnet på enkeltpasienter**
    - Vi har fått kritikk for vår «generelle» ordning
- **Melding til Legemiddelverket**
  - **Direkte utlevering fra apotek**
- **Søknad til Legemiddelverket**
  - **Negativliste**
  - **Utlevering etter at søknad er behandlet**
- **30-40 000 søknader i året**

# Ansvarsforhold

- **Hovedprinsippet er at praksis skal være faglig forsvarlig (Helsepersonelloven)**
- **Ansvaret kan ligge hos den enkelte lege (behandling av enkeltpasienter) eller hos klinikk/sykehus (rutine/behandling av mange pasienter)**

# Dokumentasjon

- **Relevant dokumentasjon må foreligge eller innhentes**
  - Vitenskapelige undersøkelser, anerkjente lærebøker, tidligere erfaring, eventuelt en plausibel virkningsmåte
- **Rutiner bør være gjennomtenkte**
- **Behandlingsforløpet bør dokumenteres**
  - Bakgrunn, gjennomføring, resultat

# Informasjon

- **Pasienter (evt. pårørende) bør få relevant informasjon om behandlingen**
  - **Forventet virkning og grad av usikkerhet**
  - **Kjente bivirkninger og risiko for uforutsette bivirkninger**
  - **Informasjon tilpasset situasjonen**

# Oppfølging

- **Pasientene må følges opp med henblikk både på virkning og bivirkninger**
  - Hvis mulig eller ønskelig bør data fra flere pasienter samles og oppsummeres
- **Bivirkninger skal meldes etter vanlige regler**
  - Leger har meldeplikt for alvorlige og dødelige bivirkninger

# Forhold til retningslinjer og prioriteringer

- **Dersom behandlingen går på tvers av gjeldende retningslinjer/akseptert vitenskap og prioriteringer må dokumentasjonen/begrunnelsen være særlig grundig**
  - **Spesielt hvis behandlingen innebærer risiko eller annen behandling kunne være velegnet**

# Regulering av off license og off label?

- **I noen land er det strenge reguleringer av off license og off label**
  - **Vi mener dette er en nødvendig sikkerhetsventil og ønsker ikke strengere regulering i Norge enn det vi har**
    - **Men vi er blitt mer opptatt av å beskytte norske markedsføringstillatelser mot off license-bruk av utenlandske legemidler**



# Kunnskapsinnhenting

- **Myndighetene bidrar i noen grad til kunnskapsinnhenting**
- **NICE har gitt vurdering av ca. 50 ulike former for off label bruk**
  - **Publiserer ESUOMS**

Home > NICE Guidance > Conditions and diseases > Cardiovascular conditions > Hypertension

## Pulmonary hypertension in neonates: sildenafil


Evidence summary [ESUOM51] Published date: March 2016

Advice Information for the public

Key points from the evidence [Share](#) [Download](#)

Full evidence summary

Advice

 NICE interactive flowchart - Structural heart defects

Key points from the evidence [Next >](#)

[Summary](#)  
[Introduction and current guidance](#)  
[Product overview](#)  
[Evidence review](#)  
[Context and estimated impact for the NHS](#)  
[Information for the public](#)

The content of this evidence summary was up-to-date in March 2016. See [summaries of product characteristics](#) (SPCs), [British national formulary](#) (BNF), [BNF for children](#) (BNFc) or the [MHRA](#) or [NICE](#) websites for up-to-date information.

# Betaling og refusjon

- **Usikkerhet om individuell refusjon for for off license- og off label-behandling**
  - Endringer i regelverket fra 2018, overgangsordning
- **Sykehus kan betale for sine pasienter**
  - Avgjørelsen må være i tråd med avgjørelser i Beslutningsforum eller unntak

# **Del 3:**

# **Biotilsvarende legemidler**

# Biotilsvarende godkjent i Europa

Virkestoff (original)	Hovedindikasjon	Navn, godkjent biotilsvarende
Somatropin (Genotropin)	Veksthormon	Omnitrope
Epoetion alfa (Eprex)	Anemi	Abseamed, Binocrit, Epotetin Alfa Hexal
Epoetin zeta (Erypo)	Anemi	Retacrit, Silapo
Filgrastim (Neupogen)	Granulocytopeni	Accofil, Filgrastim Hexal, Grastofil, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio
Inflixsimab (Remicade)	TNF-hemmer	Flixabi, Inflectra, Remsima
Follitropin alfa (Gonal-F)	Ovariestimulering	Bemfola, Ovaleap
Insulin glargin (Lantus)	Diabetes	Abasaglar
Etanercept (Enbrel)	TNF-hemmer	Benepali
Enoxaparin (Klexane)	Antikoagulasjon	Inhixa, Thorinane
Teriparatid (Forsteo)	Osteoporose	Terrosa, Movymia
Adalimumab (Humira)	TNF-hemmer	Amgevita, Solymbic, Cyltezo, Imraldi
Rituximab (MabThera)	B-cell hemmer	Truxima, Rixathon, Blitzima, Rituzena, Riximyo, Ritemvia
Insulin lispro (Humalog)	Insulin	Insulin lispro Sanofi

# Biotilsvarende – anbefalte og søknader

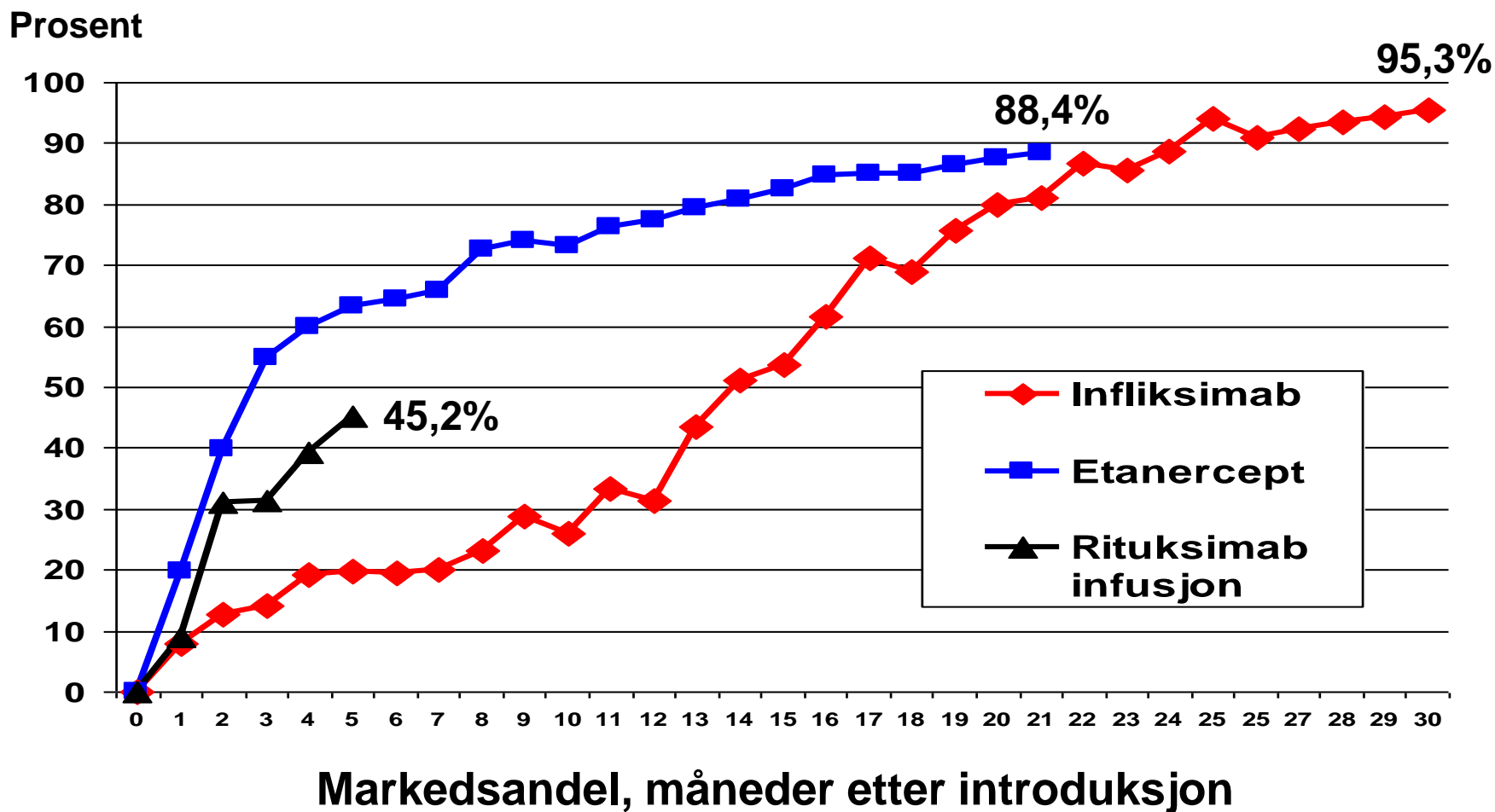
Virekstoff (original ) (originator)	Indikasjon	Navn/ antall	Status
Trastuzumab	Brystkreft	Ontruzant 3 legemidler	Venter på kommisjonsvedtak Søknader
Adalimumab (Humira)	TNF-hemmer	5 legemidler	Søknader
Bevacizumab (Avastin)	VEGF-hemmer	Mvasi	Venter på kommisjonsvedtak
Insulin glargine (Lantus)	Diabetes	1 legemiddel	Søknad
Pegfilgrastim (Neulasta)	Granulocytopeni	6 legemidler	Søknader
Infliximab (Remicade)	TNF-hemmer	1 legemiddel	Søknad

# Offisielle standpunkter fra legemiddelverket\*

- **Vi mener det er trygt å bytte mellom originale og biotilsvarende legemidler**
  - **Fra original til biotilsvarende**
  - **Fra biotilsvarende til original**
  - **Mellom biotilsvarende legemidler med samme referanselegemiddel**
  - **Vi mener at Apotekloven bør endres slik at biologiske legemidler kan bli byttbare på apotek**

\* <https://legemiddelverket.no/nyheter/byttbarhet-av-biotilsvarende-legemidler>

# Markedsandel, biotilsvarende infliksimumab, etanercept and rituksimumab\*

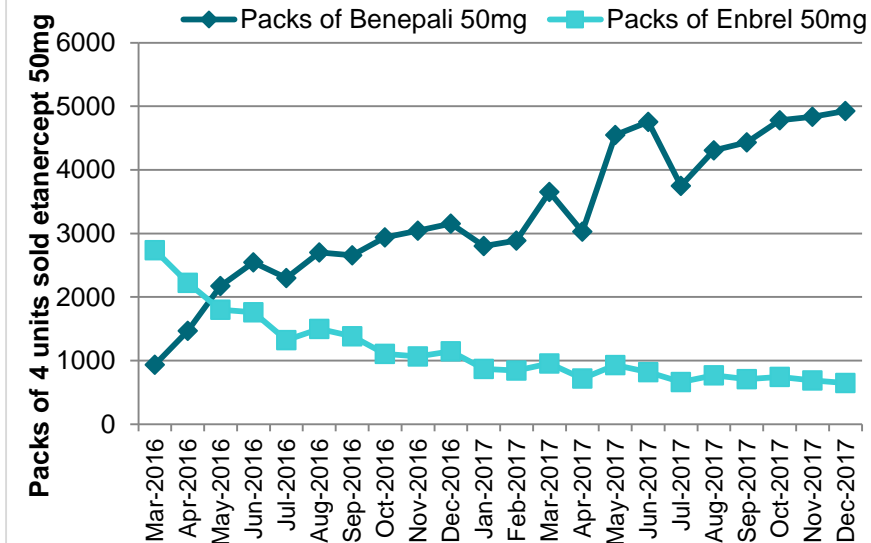


\*Antall enheter, rituksimumab 500 mg/50ml

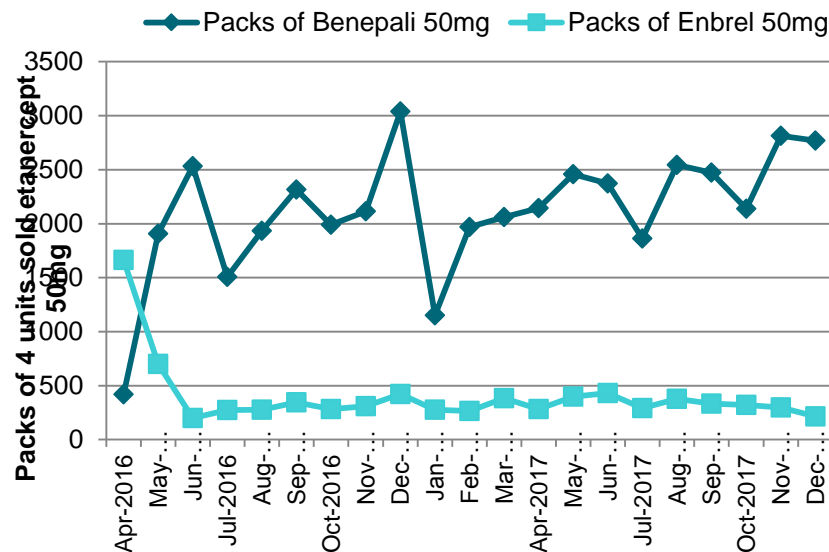
Farmastat

# Markedsandeler etanercept biotilsvarende i Norden

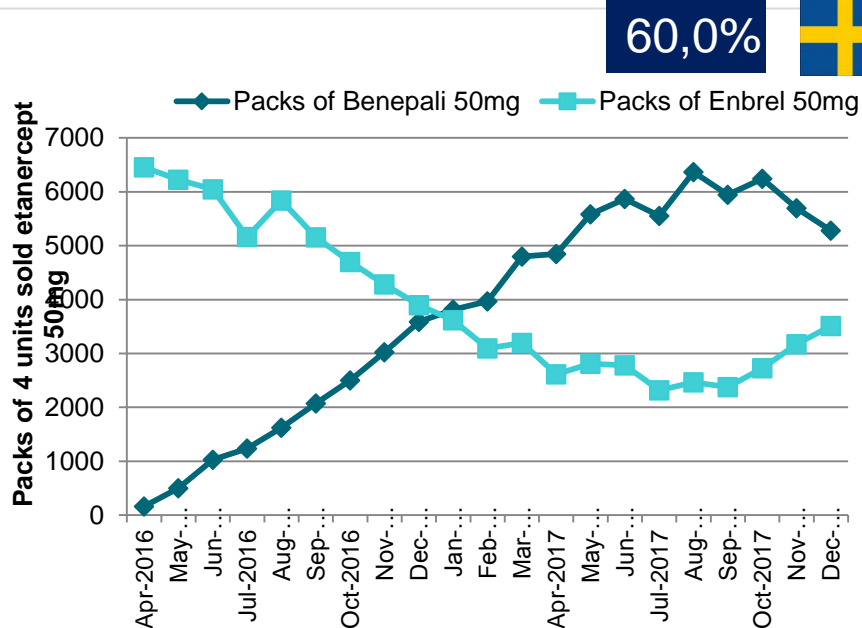
88,4%



92,8%



0%



60,0%

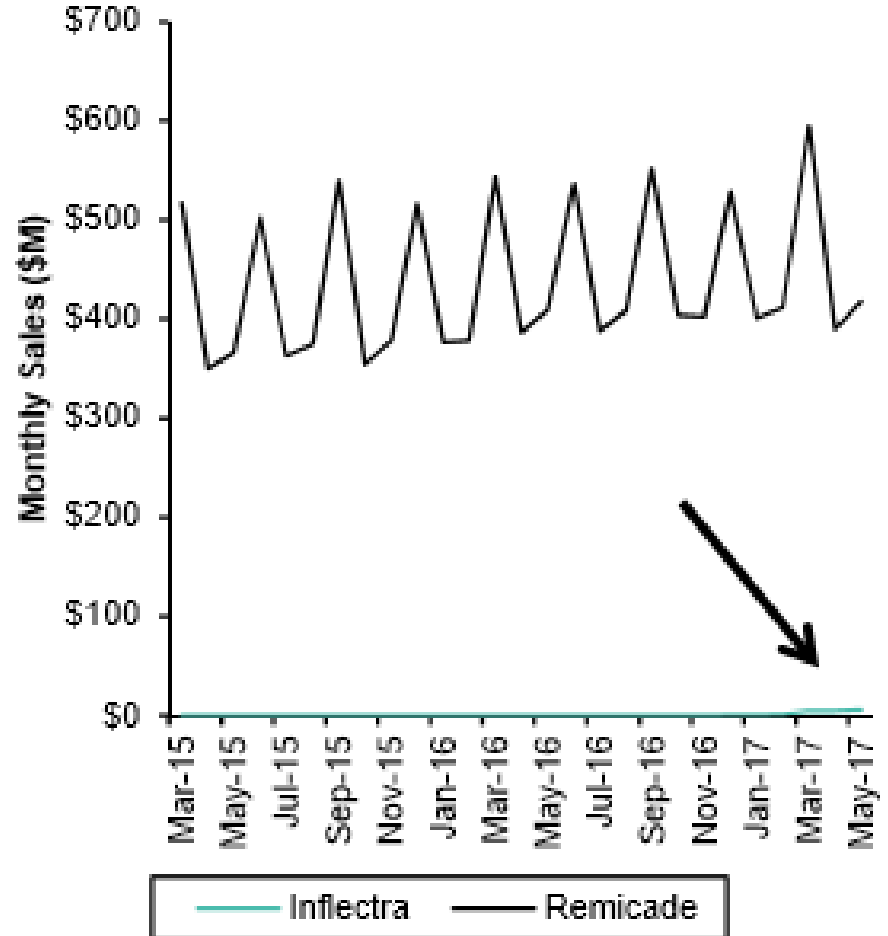
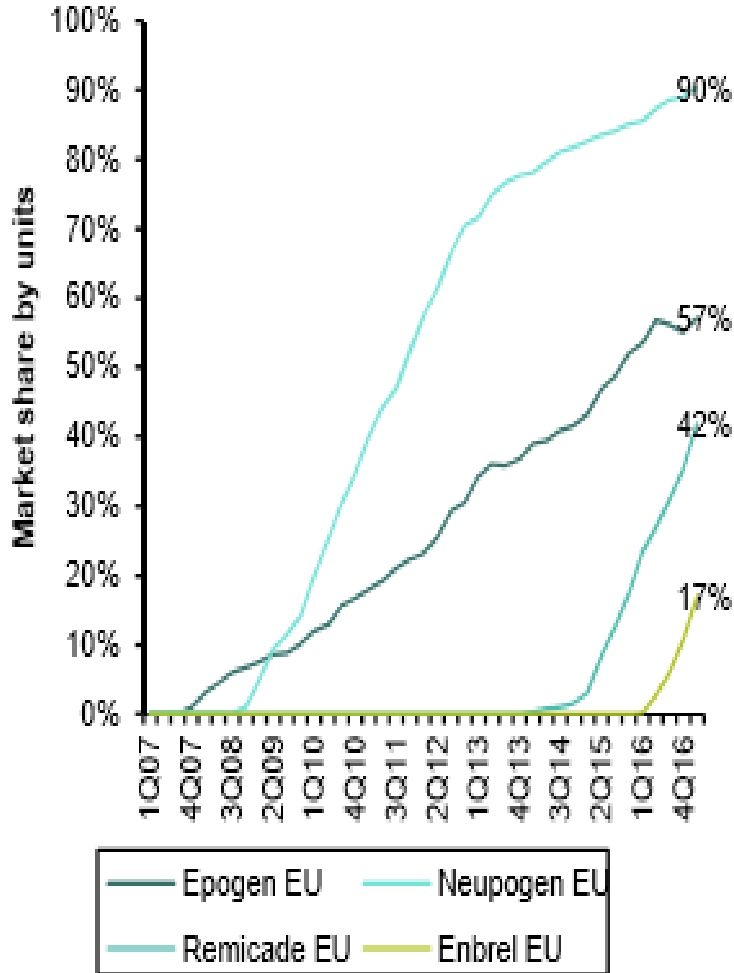


## References:

The development of the etanercept market is based from sales data from respective Nordic country. Norway: Farmastat AS <https://farmastat.no/>; Denmark: DLIMI AS <https://www.dli-mi.dk/Pages/default.aspx>; Finland: IMS Health OY <http://www.sld.fi/>; Sweden: Reveal AB <http://www.reveal.se/lakemedelsstatistik/>



# Europa går ganske bra – USA går dårlig



# Konklusjon

- **Det er svært viktig å skape marked i Europa – Skandinavia bør gå foran**
- **Vi må effektive mekanismer for å ta dem i bruk**
  - **Biotilsvarende legemidler bør ses på som generiske legemidler**
  - **Bytte skaper konkurranse**
  - **Konkurranse gir prisfall**

**Det var alt !**  
**Takk for meg**