

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 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
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 Omnicam 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 ANSÆTTelsesretligt 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 nyrer, 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 nyretoksisk 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) *uforlideligheder,*
 - 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.

til Lægemedelstyrelsen. Det vil sige, at Bivirkningsnævnet også foretog kausalitetsvurderinger af de indgivne bivirkningsindberetninger.

I forbindelse med nedlæggelsen af Bivirkningsnævnet blev der i stedet oprettet et Bivirkningsråd, som yder generel rådgivning til Lægemedelstyrelsen i faglige bivirkningsspørgsmål, herunder ved at give anbefalinger og løsningsforslag til Lægemedelstyrelsen angående en forbedret forebyggelse og overvågning af lægemiddelbivirkninger. Bivirkningsrådet skal ikke yde rådgivning i konkrete bivirkningssager.

Lægemedelstyrelsen har således været eneansvarlig for behandlingen af bivirkningsindberetninger siden 1. juli 2003.

3.3.2 **Forvaltningsretligt aspekt**

Forvaltningsretligt har Lægemedelstyrelsen - som den på området relevante myndighed med ansvar for at sikre borgerne mod at blive udsat for farlige lægemidler - en særskilt pligt til at reagere på modtagne bivirkningsindberetninger og tage de nødvendige forholdsregler, så som orientering eller eventuel ændring, suspension, tilbagekaldelse af markedsføringstilladelsen eller anden efter omstændighederne adækvat reaktion.

Forarbejderne til lægemiddeloven angiver, at bivirkningsindberetningerne tjener som et statistisk værktøj for Lægemedelstyrelsen. Lægemedelstyrelsen skal derfor ikke i forhold til de enkelte bivirkninger umiddelbart forholde sig til kausalitet mellem produkt og bivirkning, men dette fritager ikke Lægemedelstyrelsen som ansvarlig offentlig myndighed fra at reagere adækvat, når styrelsen bliver bekendt med forhold, der kan give anledning dertil.

Lægemedelstyrelsen anfører da også i svaret på folketingsspørgsmål S 914 og S 915⁶⁴, at Lægemedelstyrelsen foretager en selvstændig behandling af indberetninger om bivirkninger og fører et register over alle indberettede bivirkninger.

Det fremgår videre, at Lægemedelstyrelsen også selv foretager en selvstændig, faglig vurdering af, om styrelsen er enig i konklusionerne i PSUR'erne, og om der eventuelt skal iværksættes særlige sikkerhedsinitiativer.

⁶⁴ Spørgsmålene blev stillet den 11. marts 2008, Lægemedelstyrelsen gav deres bidrag til besvarelsen den 14. marts 2008 og spørgsmålene blev besvaret over for Folketinget den 18. marts 2008. J.nr. 2008-13009-644.

KROMANN
REUMERT

4.	DET RETLIGE GRUNDLAG FOR DISCIPLINÆRT ELLER ANSÆTTelsesRETLIGT 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	Tjenesteforseelsesbegrebet	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 kritisabel 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

4. DET RETLIGE GRUNDLAG FOR DISCIPLINÆRT ELLER ANSÆTTELSESRETTLIGT ANSVAR FOR EMBEDSMÆND

4.1 Indledende bemærkninger

4.1.1 Opdraget og de følgende punkters disposition

Ifølge det udarbejdede kommissorium for min undersøgelse er jeg blevet bedt om at vurdere, om der er grundlag for at indlede sager om disciplinært eller ansættelsesretligt ansvar mod bestemte embedsmænd. I tilknytning hertil er jeg blevet bedt om at undersøge og beskrive, i hvilket omfang ministre har været inddraget i sagen om godkendelse og anvendelse af Omnican.

I det følgende beskrives de generelle betingelser for, hvornår der kan pålægges en embedsmand et tjenstligt eller ansættelsesretligt ansvar for fejl og forsømmelser begået af en forvaltningsmyndighed.

De følgende punkter er struktureret således, at der umiddelbart nedenfor under pkt. 4.1.2 følger nogle indledende bemærkninger om retskilderne på området, herunder de generelle lovbestemmelser og karakteren af den tilgængelige praksis. Herefter følger en beskrivelse af forskellen på ansættelse som tjenestemand og som overenskomstansat.

Under pkt. 4.2 behandles tjensteforseelsesbegrebet og de krav, der skal være opfyldt, førend det kan komme på tale at sanktionere en tjensteforseelse disciplinært.

Under pkt. 4.3 behandles de særlige spørgsmål, der opstår i relation til offentligt ansatte chefers ansvar, henholdsvis når en chef deltager i den konkrete sagsbehandling, og når dette ikke er tilfældet. I tilknytning hertil omtales tillige spørgsmålet om, hvornår en underordnet embedsmand kan gøres ansvarlig for dispositioner, som en overordnet embedsmand har godkendt.

Under pkt. 4.4 behandles den retlige relation mellem tjenstemænd og ministre.

Afsluttende behandles under pkt. 4.5 betydningen af det tidsmæssige forløb for vurderingen af et ansvarsgrundlag.

4.1.2 Generelt om embedsmandsansvaret og de tilgængelige retskilder

4.1.2.1 Retskilderne

De centrale bestemmelser om embedsmænds ansvar findes dels i straffelovens §§ 156 og 157, der behandler forsætlig og uforsætlig undladelse af at opfylde en tjensteplig, og dels i tjenstemandslovens § 10, der fastslår, at tjenstemanden samvittighedsfuldt

skal overholde de regler, der gælder for hans stilling. De to nævnte bestemmelser i straffeloven har følgende indhold:

"§ 156. Når nogen, som virker i offentlig tjeneste eller hverv, nægter eller undlader at opfylde pligt, som tjenesten eller hvervet medfører, eller at efterkomme lovlig tjenstlig befaling, straffes han med bøde eller fængsel indtil 4 måneder. Udenfor foranstående bestemmelse falder hverv, hvis udførelse påhviler på offentlige valg.

§ 157. Når nogen, som virker i offentlig tjeneste eller hverv, gør sig skyldig i grov eller oftere gentagen forsømmelse eller skødesløshed i tjenestens eller hvervets udførelse eller i overholdelsen af de pligter, som tjenesten eller hvervet medfører, straffes den pågældende med bøde eller fængsel indtil 4 måneder. Udenfor foranstående bestemmelse falder hverv, hvis udførelse påhviler på offentlige valg."

Tjenestemandslovens § 10 har følgende ordlyd:

"§ 10. Tjenestemanden skal samvittighedsfuldt overholde de regler, der gælder for hans stilling, og såvel i som uden for tjenesten vise sig værdig til den agtelse og tillid, som stillingen kræver."

Såvel de citerede bestemmelser i straffeloven som tjenestemandslovens § 10 opstiller krav om efterlevelse af pligter og regler, som relaterer sig til embedsmandens stilling, uden det i bestemmelserne nærmere præciseres, hvad indholdet af de nævnte pligter og regler er. Med andre ord forudsætter bestemmelserne, at det i andre regelsæt fastslås, hvilke pligter den enkelte embedsmand er underlagt.

Disse regelsæt kan i visse tilfælde udledes direkte af den trykte lovgivning. En betydelig del af de krav, der stilles til den offentlige forvaltning, og dermed til den enkelte embedsmand, er imidlertid krav, der er beskrevet som forvaltningsretlige retsgrundsætninger og belyst ved retspraksis på meget forskelligartede fagområder i den juridiske litteratur og ved udtalelser fra Folketingets Ombudsmand.

Der har i nyere tid været gennemført en række undersøgelser ved kommissionsdomstole og undersøgelsesretter og af advokater, der har haft til opgave at belyse en række meget forskelligartede faktuelle handlingsforløb, og i tilknytning hertil vurdere, om der i de undersøgte forløb er begået fejl og forsømmelser af myndigheder. I tilknytning hertil er der i flere tilfælde gennemført tjenestemandssager i forlængelse af de nævnte undersøgelser.

Der foreligger imidlertid kun i begrænset omfang retspraksis fra de danske domstole, der belyser de pligter, tjenestemænd og andre offentlig ansatte er underlagt, og den foreliggende retspraksis er primært koncentreret om de generelle vandelskrav, offentligt ansatte er underlagt. Dette kapitels generelle beskrivelse af embedsmænds ansvar er derfor først og fremmest baseret på den praksis, der er kommet til udtryk i de beretninger, der er afgivet gennem årene af kommissionsdomstole,

undersøgelsesretter og advokater, de hertil knyttede tjenestemandssager og den juridiske litteratur, der foreligger herom. Beskrivelsen må derfor læses med det forhold in mente, at der ikke foreligger omfattende retspraksis fra de danske domstole, der jo har den ultimative kompetence til at fastslå, hvilke retlige krav der kan stilles til offentlige embedsmænd, og hvornår fejl og forsømmelser kan og bør udløse sanktioner samt karakteren heraf.⁶⁵

4.1.2.2 **Tjenestemænd og overenskomstansatte**

De statslige tjenestemænd er underlagt tjenstemandsloven og tjenestemandspensionsloven. Tjenestemandsløvens § 10, som er gengivet ovenfor under pkt. 4.1.2.1, opstiller som nævnt et generelt krav til tjenstemandens ageren, og i tjenstemandsloven beskrives i tillæg hertil, hvorledes tjensteforsømmelser kan sanktioneres. I tjenstemandsloven opstilles der krav om, at der som hovedregel skal gennemføres et tjenstligt forhør, inden disciplinære sanktioner af mere alvorlig karakter kan anvendes over for en tjenstemand.

I modsætning hertil er den overenskomstansatte embedsmands vilkår ikke reguleret ved særlig lov. Det er imidlertid almindeligt antaget, at de tjenstepligter, som gælder for tjenstemandsansatte medarbejdere, også gælder for overenskomstansatte medarbejdere i tilsvarende stillinger. For så vidt angår de processuelle forhold, vil en overenskomstansat embedsmand ikke være omfattet af reglerne om tjenstligt forhør, men hvis den offentlige arbejdsgiver påtænker at sanktionere disciplinære forhold over for en overenskomstansat embedsmand ved en ansættelsesretlig afgørelse som eksempelvis omplacering eller afskedigelse, skal der, forinden afgørelsen træffes, gennemføres en høringsproces, hvorved også den overenskomstansatte bliver præsenteret for kritikpunkterne og får mulighed for at udtale sig herom, inden den endelige afgørelse træffes.

4.2 **Tjensteforseelsbegrebet**

4.2.1 **Betingelserne for, at der foreligger en tjensteforseelse**

Grundlæggende skal tre betingelser være opfyldt, for at en embedsmand kan sige at have begået en tjensteforseelse:

⁶⁵ En samlet beskrivelse af embedsmandsansvaret og de hermed forbundne retskildemæssige usikkerheder er udarbejdet af *Jens Peter Christensen m.fl.* i: *Undersøgelseskommissioner, Embedsmandsansvaret, Folketingets rolle*, DJØF 2002. Den følgende generelle beskrivelse af retstilstanden er i høj grad baseret på denne fremstilling.

- for det første skal embedsmanden objektivt set have tilsidesat de normer, der følger af selve stillingens beskaffenhed,
- for det andet skal tilsidesættelsen kunne siges at bero på embedsmandens forsætlige eller uagtsomme handling eller undladelse, og
- for det tredje må det kræves, at den tilsidesættelse af embedsmandens pligt, som er konstateret, er af en vis grovhed.

De tre ovennævnte hovedbetingelser behandles i de følgende punkter, således at kravet om et objektivt brud beskrives nedenfor under pkt. 4.2.2, krav til tilregnelser beskrives under pkt. 4.2.3, og kravet om grovhed beskrives under pkt. 4.2.4. Herefter behandles under pkt. 4.2.5 spørgsmålet om, hvilken betydning en embedsmands retsvildfarelse tillægges. Afsluttende omtales opportunitetsprincippet under pkt. 4.2.6.

4.2.2 Det objektive brud

I den tjenestemandslov, der var gældende indtil 1969, var der indsat en bestemmelse om tjenestemandens pligt til at sikre overholdelse af gældende lovgivning.

Bestemmelsen havde følgende indhold:

"Tjenestemanden er endvidere ved udførelsen af sine tjenestehandlinger pligtig at påse overholdelsen af den gældende lovgivning og andre for vedkommende forhold givne forskrifter."

Det fremgår af bemærkningerne til den aktuelt gældende tjenestemandslov, at bestemmelsen udgik, fordi det kunne give anledning til tvivl, hvor langt pligten rakte, og det blev i tilknytning hertil bemærket, at i det omfang en tjenestemand efter sine pligter skulle have indseende med borgere eller andre ansattes adfærd, måtte forpligtelsen anses for at være en bestanddel af de for ham gældende regler. Der er således ikke tvivl om, at gældende regler skal overholdes, og at en embedsmand kan pådrage sig et disciplinært ansvar, hvis han ikke gør dette.

For så vidt angår karakteren af den prøvelse, der skal foretages, når det skal vurderes, om en embedsmand objektivt har begået fejl eller forsømmelse, antages det, at vurderingen må ske med samme udgangspunkt, som det domstolene anvender, når en sag om forvaltningsmyndigheders ageren skal prøves efter grundlovens § 63⁶⁶.

⁶⁶ Grundlovens § 63: *Stk. 1.* Domstolene er berettigede til at påkende ethvert spørgsmål om øvrighedsmyndighedens grænser. Den, der vil rejse sådant spørgsmål, kan dog ikke ved at bringe sagen for domstolene unddrage sig fra foreløbig at efterkomme øvrighedens befaling. *Stk. 2.* Påkendelse af spørgsmål om øvrighedsmyndighedens grænser kan ved lov henlægges til en eller flere forvaltningsdomstole, hvis afgørelse dog skal kunne prøves ved rigets øverste domstol. De nærmere regler herom fastsættes ved lov.

Dette indebærer, at der kan siges at foreligge en objektiv fejl eller forsømmelse, hvis der er sket tilsidesættelse af skrevne retsregler om sagsbehandling, processuelle retsgrundsætninger, materielle hjemmelskrav og indholdsmæssige retsgrundsætninger, hvorimod afgørelser og handlinger, der primært hviler på økonomiske/organisatoriske eller tekniske vurderinger og således er af skønsmæssig karakter, herunder afvejninger og hensigtsmæssighedsbetragtninger, normalt ikke kan betegnes som fejl eller forsømmelser, uanset det efterfølgende må vise sig, at der har været tale om et fejlskøn. Udgangspunktet kan dog modificeres, eksempelvis hvis fejlskønnet beror på det forhold, at sagen har været utilstrækkeligt oplyst, og der er sket brud på officialprincippet.

I relation til uskrevne retsgrundsætninger, herunder retsgrundsætninger om handle- og undladelsespligter, kan et tjenstligt ansvar alene komme på tale, hvis indholdet af de uskrevne retsgrundsætninger kan fastlægges med rimelig sikkerhed.

Hvis der er tale om, at en embedsmand udfører sit arbejde mangelfuldt på grund af manglende kompetence, er dette ikke automatisk ensbetydende med, at vedkommende kan siges at have begået tjenstlige forseelser. Udygtighed kan udgøre et sagligt grundlag for omplacering, degradering eller afskedigelse på et diskretionært grundlag, men en begået fejl eller forsømmelse skal være af en vis grovhed, førend der kan siges at foreligge en tjenstlig forsømmelse, som kan udløse disciplinære sanktioner, jf. nærmere herom nedenfor under pkt. 4.2.4.

4.2.3 **Subjektiv tilregnelser**

Som fremhævet indledningsvist under pkt. 4.2.1 er det ikke tilstrækkeligt for at pålægge en embedsmand et disciplinært ansvar, at der objektivt kan siges at foreligge en tjensteforsømmelse. Det kræves også, at forsømmelsen kan siges at bero på en forsætlig eller uagtsom handling eller undladelse hos embedsmanden. Denne subjektive bedømmelse skal foretages under hensyntagen til den konkrete viden og de konkrete kvalifikationer, den involverede embedsmand har haft. En tilsidesættelse af retsregler i forbindelse med tjenestens udførelse, som må betegnes som en hændelig begivenhed, kan ikke udløse et tjenstligt ansvar.

Vurderingen af, om der er udvist en forsømmelse, der kan betegnes som en forsætlig eller uagtsom handling, foretages således som en individuel bedømmelse af den enkelte embedsmand under hensyntagen til den viden og de kvalifikationer, den eller de involverede embedsmænd har haft.

4.2.4 **Kravet om grovhed**

Ved vurderingen af om der er grundlag for at pålægge en embedsmand et disciplinært ansvar, er der i praksis blevet stillet krav om, at en pligtforsømmelse skal være af en vis grovhed, førend disciplinært ansvar kan komme på tale. Grovhedskravet er ikke udtryk for, at den subjektive tilegnelse skal kunne betegnes som forsætlig eller groft uagtsom. Der er nærmere tale om, at der foretages en helhedsvurdering af grovheden af såvel den subjektive som den objektive del af de begåede forseelser. I litteraturen er det blevet anført, at grovhedskravet nærmest fremstår som et konglomerat af proportionalitetsprincipper, opportunitetsbetragtninger, en vis prøvetidstilbageholdenhed og almindelige strafudmålingshensyn.⁶⁷

I helhedsbedømmelsen kan der ud over en vurdering af karakteren af de tilsidesatte regler og den enkelte embedsmands forståelse heraf også inddrages andre momenter, såsom arbejds- og tidspres, de organisatoriske betingelser, embedsmanden har virket under, herunder om der har været særlig politisk interesse knyttet til sagen, samt hvilke hensyn der har været bestemmende for, at embedsmanden har handlet som gjort.

4.2.5 **Retsvildfarelse**

Inden for strafferettens område udelukker ukendskab til, at en given handling er strafbar, ikke straf. Tilsvarende vil en embedsmands ukendskab til indholdet af straffelovens §§ 156 og 157 og tjenestemandens § 10 ikke udelukke en embedsmand fra et disciplinært ansvar.

Hvis imidlertid embedsmandens ukendskab til retlige regler ikke vedrører selve forbuds- eller påbudsreglerne, men derimod andre retsregler som er af betydning, når det skal vurderes, om embedsmanden har begået en tjenesteforseelse, foreligger der en såkaldt uegentlig retsvildfarelse. Inden for strafferettens område, kan en uegentlig retsvildfarelse medføre, at der ikke foreligger fortsæt til en straffeovertrædelse.

På samme måde som inden for strafferetten antages det i forhold til det tjenstlige ansvar, at en uegentlig retsvildfarelse kan have som konsekvens, at embedsmanden ikke kan siges at have handlet forsætlig.

Den uegentlige retsvildfarelse kan således sidestilles med tilfælde, hvor embedsmanden er i en vildfarelse omkring faktiske forhold.

⁶⁷ Jf. *Jens Peter Christensen m.fl.*: Undersøgelseskommissioner, Embedsmandsansvaret, Folketingets rolle, DJØF 2002, side 263.

At en embedsmand på grund af en uegentlig retsvildfarelse ikke kan siges at have handlet forsætligt, udelukker imidlertid ikke, at den pågældende embedsmand kan drages til ansvar for en given pligtforsømmelse. Der kan således stadigvæk være grundlag for et tjenstligt ansvar, hvis embedsmandens handling eller undladelse kan betegnes som uagtsom.

Grænsen mellem egentlige retsvildfarelser og uegentlige retsvildfarelser er ikke ganske skarp. I praksis og i litteraturen har det navnlig givet anledning til tvivl om uskrevne retsgrundsætninger om embedsmænds pligter skal kategoriseres som egentlige eller uegentlige retsvildfarelser. Da en embedsmand imidlertid kan drages tjenstligt til ansvar for såvel forsætlige som uagtsomme handlinger og undladelser, vil grænsedragningen ikke have den samme fremtrædende rolle som inden for strafferettens område. I grænsetilfældene er det i litteraturen blevet anført, at der bør lægges vægt på den udviste handlemådes undskyldelighed efter en helhedsbedømmelse.⁶⁸

4.2.6 **Opportunitetsprincippet**

Det er evident, at en offentlig arbejdsgiver ikke kan indlede en disciplinær sag mod en embedsmand, medmindre der foreligger omstændigheder, som giver grund til at antage, at embedsmanden har pådraget sig et tjenstligt ansvar.

Hvis en offentlig arbejdsgiver omvendt modtager informationer om en tjenestemandshandling eller undladelse, der giver grund til at antage, at vedkommende har handlet på en måde, der kan betegnes som en tjenstlig forsømmelse, foreligger der ikke nødvendigvis en pligt for den offentlige arbejdsgiver til at sanktionere dette. Det antages således, at opportunitetsprincippet gælder, når en offentlig arbejdsgiver skal vurdere, om der skal indledes tjenstlige sager.

Opportunitetsprincippet giver således den offentlige arbejdsgiver en vis skønsmæssig mulighed for at undlade at iværksætte en tjenstlig sanktionering af en kritisabel adfærd. Hvorvidt arbejdsgiveren i det konkrete tilfælde bør lade en sag ligge, vil ud over grovheden af de konstaterede forhold (jf. herom ovenfor under pkt. 4.2.4) kunne bero på blandt andet tidsmæssige aspekter, samt om den eller de pågældende medarbejdere i øvrigt har udført deres opgaver på tilfredsstillende vis.

⁶⁸ *Jens Peter Christensen m.fl.*: Undersøgelseskommissioner, Embedsmandsansvaret, Folketingets Rolle, DJØF 2002, side 275.

4.3 **Chefers tjenstlige ansvar og betydningen af en chefs godkendelse af en kritisabel disposition**

Spørgsmålet om, hvilket ledelsesansvar offentlig ansatte chefer har, vedrører to principielt forskellige problemstillinger. For det første opstår problemstillingen i tilfælde, hvor den pågældende leder er aktivt involveret i sagsbehandling i samarbejde med underordnede sagsbehandlere. For det andet kan der rejses spørgsmål om ledelsesansvaret i tilfælde, hvor den pågældende chef ikke har været aktivt involveret i en sagsbehandling.

4.3.1 **Chefens deltagelse i beslutningsprocessen**

I det omfang underordnede embedsmænd reelt og fyldestgørende har informeret deres overordnede om relevante problemstillinger og den påtænkte håndtering heraf, og håndteringen er godkendt af de overordnede embedsmænd, har praksis normalt været koncentreret om de ledende embedsmænds tjenstlige ansvar.

Ved handlinger, der må betegnes som klart ulovlige, vil chefers godkendelse ikke fritage en underordnet embedsmand fra ansvar, men bortset herfra vil det sjældent være relevant at indlede sager mod embedsmænd på lavere niveau, når den kritisable handling er besluttet på overordnet niveau.

Når den overordnede chefs ansvar for en kritisabel disposition i forvaltningen, som den pågældende har været inde over, skal vurderes, er det af betydning, om dispositionen relaterer sig til et område, hvor der forudsættes en særlig sagkundskab, som den pågældende chef ikke er i besiddelse af, eller om dispositionen sker inden for et område, hvor chefen forudsættes selv at have de uddannelsesmæssige forudsætninger for at vurdere alle relevante aspekter.

Som eksempel herpå kan henvises til beretningen i den tjenstlige undersøgelse i anledning af Spar Nord-sagen, hvor en tilladelse, der blev meddelt Sparekassen Nordjylland i strid med skattelovgivningen, ikke blev lagt den øverste direktør for Told- og Skattestyrelsen til last, idet der blev lagt vægt på, at den pågældende var ansat som told- og skattedirektør som følge af sine ledelsesmæssige kvalifikationer, og at han ikke forinden havde beskæftiget sig med skatteret, ligesom ministeren ikke forventede kvalificeret skatterådgivning fra den pågældende persons side. Omvendt fremhævede forhørslederen, at den faglige direktør i Told- og Skattestyrelsen havde gjort sig skyldig i en tjensteforseelse, fordi den faglige direktør havde en særlig pligt til at sikre, at der blev truffet en lovlig afgørelse. Tilsvarende blev det lagt den faglige direktør til last, at der var videregivet ufyldstgørende og vildledende fremstillinger af retstilstanden til ministeren, mens den øverste direktør også gik fri på dette punkt, fordi han havde foranlediget, at skatteministeren blev rådgivet af personer, som måtte antages at være fagligt kompetente.

Under drøftelserne om lovligheden og tilladelsen til Sparekassen Nordjylland blev et tidligere tilfælde - Bornholmer Bank-sagen - drøftet. Den gamle sag blev imidlertid ikke fundet frem, og på dette punkt fandt forhørslederen, at det kunne bebrejdes den øverste direktør som en tjenesteforseelse, at han ikke sørgede for, at den gamle sags akter blev tilvejebragt og gennemgået. Sagen belyser på dette punkt den overordnede embedsmands pligt til at sikre, at afgørelser træffes på et forsvarligt oplyst grundlag.

Sammenfattende kan det således om det særlige tjenstlige ansvar, en offentlig leder er underlagt, når vedkommende aktivt involveres i et sagsforløb, anføres, at den pågældende chef har pligt til at gribe ind og sikre yderligere undersøgelser gennemført, ifald vedkommende bliver bekendt med, at sagen ikke er fuldt forsvarligt oplyst. I tilfælde, hvor sagsbehandlingen vedrører faglige spørgsmål, og hvor den pågældende chef har den fornødne faglige kompetence, vil chefens godkendelse af en disposition eller undladelse, som kan karakteriseres som kritisabelt, kunne udløse et tjenstligt ansvar. Er der derimod tale om et spørgsmål, der forudsætter en uddannelse eller en specialistviden, som den pågældende chef ikke er i besiddelse af, er vedkommende berettiget til at fæstne lid til de vurderinger, der er foretaget af medarbejdere i organisationen med de relevante uddannelses- og erhvervsmæssige kompetencer.

4.3.2 **Ledelsesansvaret**

I tilfælde hvor en chef i den offentlige forvaltning ikke har taget del i sagsbehandlingen i sagsforløbet, som giver grundlag for kritik, eller har været orienteret herom, vil et ansvar eventuelt kunne komme på tale, hvis den pågældende chef ikke har sikret, at der gennemføres det fornødne tilsyn med menige og i særdeleshed mindre rutinerede medarbejdere. Det antages således, at der for en offentlig chef gælder en pligt til dels at sikre en forsvarlig og hensigtsmæssig organisering af arbejdsopgaverne under vedkommendes ansvarsområde, dels at føre tilsyn og fastsætte instrukser med henblik på at sikre, at forvaltningens opgaver behandles i overensstemmelse med skrevne og uskrevne retsregler for en offentlig virksomhed, og at de medarbejdere, der behandler de pågældende sager, har den fornødne kompetence.

4.4 **Relationen mellem embedsmænd og ministre**

Generelt påhviler der embedsmænd en sandhedspligt, som indebærer, at en embedsmand ikke bevidst eller uagtsomt må videregive oplysninger, der er urigtige eller vildledende. Tilsvarende er det uforeneligt med sandhedspligten, såfremt en embedsmand fortier væsentlige oplysninger, og disse fortielser virker vildledende eller skaber en urigtig opfattelse hos modtageren. Sandhedspligten gælder i alle forhold, hvor en embedsmand optræder som offentlig ansat.

I det omfang en minister involveres i en sag, som hører under vedkommendes ressort, er det således i forbindelse med fremsendelse af oplysninger og ved rådgivning til ministeren embedsmændenes pligt at sikre, at ministeren modtager alle relevante oplysninger af såvel retlig som faktisk karakter, som er nødvendige, for at ministeren kan handle på et korrekt og oplyst grundlag.

Såfremt ministeren påtænker at handle (eller undlade dette) på en måde, som vil være retligt problematisk, er det et element i embedsmandens rådgivningsforpligtelse, at vedkommende skal gøre ministeren eksplicit opmærksom herpå.

Ved bistand til en ministers afgivelse af oplysninger til Folketinget er det en direkte følge af sandhedspligten, at embedsmandens input skal være sandfærdigt, og at der ikke må forties væsentlige oplysninger af betydning for vurderingen af det konkrete emne, der ønskes belyst.

Hvis en embedsmand, som bistår med at udarbejde et indlæg til ministeren, bliver bekendt med, at ministeren herved fejlinformerer, skal embedsmanden aktivt søge at forhindre, at dette sker. En undladelse heraf kan udløse et tjenstligt ansvar på samme måde, som hvis embedsmanden ikke siger fra over for klart ulovlige tiltag.

I tilfælde, hvor en embedsmand kan risikere at blive påført et tjenstligt ansvar, såfremt den pågældende oplyser om sagens rette sammenhæng, er der i flere sammenhænge blevet argumenteret for, at den pågældende embedsmand bør have mulighed for at nægte at afgive oplysninger herom for ikke at risikere selvinkriminering. Hvis den pågældende imidlertid ikke tilkendegiver, at vedkommende ikke vil udtale sig, vil afgivelse af urigtige og misvisende oplysninger kunne udløse et tjenstligt ansvar, uanset dette er sket for at undgå tjenstlig sanktionering.

Der foreligger to nyere domme, der inden for det kommunale område belyser ledende embedsmænds pligt til at medvirke til at få historiske sagsforløb belyst, når dette ønskes fra politisk side.

Den første afgørelse, afsagt af Østre Landsret den 19. marts 2008, vedrørte et forløb, hvor en kommunal enhed, der udførte håndværksmæssige ydelser, havde haft betydelige uforudsete driftsmæssige underskud, hvilket udløste spørgsmål fra politisk side til den ansvarlige direktør om baggrunden herfor.

Direktøren oplyste i sin besvarelse, at årsagen til det uforudsete underskud blandt andet var, at der i en enhed var foretaget "intern fakturering", at der var foretaget forkert periodisering af igangværende opgaver tilbage gennem en årrække, og at en række afdelingsledere havde tilbageholdt oplysninger i deres økonomiske indberetninger. Direktøren undlod imidlertid at oplyse om nogle konkrete ganske alvorlige uregelmæssigheder, direktøren var blevet bekendt med, som vicedirektøren

havde været ansvarlig for. Da den pågældende vicedirektør kort tid efter blev afskediget, blev disse uregelmæssigheder heller ikke oplyst, ligesom forholdene heller ikke kom frem under et efterfølgende forløb, hvor kommunen havde iværksat forskellige tiltag for at undgå en gentagelse af driftsunderskuddet.

I dommen fastslog Østre Landsret, at direktørens undladelse af at orientere om de konkrete alvorlige uregelmæssigheder, han var blevet bekendt med, udgjorde en grov og væsentlig misligholdelse af direktørens pligter.

Den anden afgørelse er Højesterets dom af 21. januar 2009 (UfR 2009.999H).

I denne sag blev den pågældende embedsmand ansat med tiltræden den 1. januar 2001 som administrerende direktør i en kommunal sundhedsforvaltning, som blandt andet havde ansvaret for kommunens plejehjem mv. Som led i kommunens tilsynsforpligtelse skulle der hvert år blandt andet foretages et vist antal tilsyn og udarbejdes en redegørelse om tilsynene.

I 2002 gennemførtes imidlertid under 5 % af de lovpligtige tilsyn. I august 2003 besluttede kommunen at afskedige direktøren under henvisning til grov misligholdelse. Højesteret lagde til grund, at direktøren var bekendt med kravet om tilsyn, og at han i efteråret 2002 var bekendt med og godkendte, at de pligtige tilsyn for 2002 kun ville blive gennemført i særdeles begrænset omfang.

Højesteret fandt, at direktøren som øverste forvaltningschef i flere tilfælde havde tilsidesat sine tjenesteplichter. Direktøren sørgede således ikke for, at det kommunale udvalg udtrykkeligt blev gjort opmærksomt på, at det pligtige antal tilsyn ikke forventedes gennemført. Direktøren sørgede heller ikke for, at kommunalbestyrelsen i august 2002 behørigt fremhævet fik forelagt et forslag til beslutning om, hvorledes kommunen skulle forholde sig til en manglende gennemførelse af tilsynene. Direktøren sikrede endvidere ikke i efteråret 2002, at de pligtige tilsyn blev prioriteret som en opgave, der nødvendigvis skulle gennemføres, men godkendte tværtimod en "neddrøsing". Endelig gav direktøren i en redegørelse i maj 2003 en urigtig fremstilling af den viden, han havde haft om den manglende gennemførelse af tilsynene og af rollefordelingen i ledelsen.

Højesteret udtalte sammenfattende, at det, der kunne bebrejdes direktøren, var en åbenbar lovovertrædelse på et område, som måtte anses for politisk følsomt, en klar tilsidesættelse af pligten til loyalt at betjene de politiske beslutningstagere samt en tilsidesættelse af den sandhedspligt, der påhvilede direktøren som forvaltningschef, og i den forbindelse et alvorligt illoyalt svigt i forhold til den øvrige direktion. På denne baggrund havde direktøren ved grov misligholdelse gjort sig uegnet til at forblive i stillingen, og kommunen var derfor berettiget til at opsiige ham som sket.

I den førstnævnte dom fra Østre Landsret blev undladelsen af at oplyse præcist om indholdet af de konstaterede uregelmæssigheder i sig selv betegnet som en grov og væsentlig misligholdelse, mens tilsidesættelse af sandhedsplichten indgik som et blandt flere elementer, Højesteret lagde vægt på, da det i den anden dom blev fastslået, at embedsmanden havde udvist en grov misligholdelse.

4.5 **Det tidsmæssige aspekt**

Det tjenstlige ansvar er ikke undergivet forældelse, men det er såvel i den juridiske teori som i praksis anerkendt, at hvis et kritisabelt forhold ligger mange år tilbage i tiden, kan det være legitimt enten at undlade at forfølge det pågældende forhold nærmere ved en disciplinær sag eller at lade det tidsmæssige aspekt indgå som et formildende moment ved fastsættelsen af en sanktionering over for forseelsen.

Såfremt embedsmænd, der har ageret kritisabelt, er gået på pension eller fratruddt, vil der ikke længere var grundlag for at søge et tjenstligt ansvar gennemført, men også for fortsat ansatte embedsmænd bør indledning af disciplinære sager vedrørende forhold, der ligger mange år tilbage i tiden, reserveres til forhold, som må karakteriseres som meget alvorlige.

I en udredning om offentligt ansatte chefers ansvar udarbejdet af professor, dr.jur. Jens Peter Christensen i 1998, anbefalede han, at der i tjenstemandsloven blev indført en 5-årig forældelsesregel for tjenstelige forseelser.

Der er som nævnt ikke indført en sådan generel forældelsesregel, men der har også i praksis været udvist tilbageholdenhed med at sanktionere tjensteforseelser af ældre dato.

I forarbejderne til loven om PET-undersøgelsen henvises der til anbefalingen fra 1998 om indførelsen af en 5-årig forældelsesfrist, og det anføres herefter i bemærkningerne:

"På den anførte baggrund kan det ikke forventes, at der bliver tale om at afgive udtalelser om tjenstligt ansvar eller kritik i øvrigt i anledning af forhold, der ligger en længere årrække tilbage, medmindre der foreligger særdeles graverende forhold."

I Tamil-sagen bemærkede forhørslederen i sagerne mod de involverede embedsmænd, at det forhold, at de kritisable forhold lå mere end 7 år tilbage i tid, var en formildende omstændighed, der måtte indgå med en ikke ubetydelig vægt.

Tilsvarende blev det i advokatundersøgelsen om, hvorvidt der var grundlag for at indlede disciplinære sager mod embedsmænd for deres rolle i Finanstilsynets forvaltning op gennem 90'erne, konkluderet, at der ikke var grundlag for at indlede

sådanne sager, og der blev i den forbindelse blandt andet lagt vægt på, at der var tale om et sagsforløb, der lå mere end 10 år tilbage i tiden, hvilket talte mod indledningen af tjenstlige sager.

Ved siden af de ovenfor beskrevne overvejelser om adgangen til at indlede disciplinære sager vedrørende forhold, der ligger flere år tilbage i tid, kan også passivitetsindsigelser udelukke disciplinære tiltag.

Inden for ansættelsesretten kræves det, at en arbejdsgiver, der bliver opmærksom på, at en ansat har tilsidesat sine forpligtelser, skal reagere herpå inden for rimelig tid, idet arbejdsgiveren ellers mister retten til at sanktionere pligtforsømmelsen ansættelsesretligt.

Den reaktionstid, der indrømmes en arbejdsgiver afhænger af, hvilken type pligtforsømmelse der er tale om. Er der tale om en åbenbar pligtforsømmelse, kan der indtræde passivitet efter få dage, mens der, hvis der er tale om forhold, hvor arbejdsgiveren har behov for at foretage nærmere undersøgelser, før end arbejdsgiveren har dannet sig et overblik, vil der gå længere tid, før end passivitet kan komme på tale.

En arbejdsgivers risiko for at blive mødt med passivitetsindsigelser starter ikke på det tidspunkt, hvor medarbejderen udfører den kritisable gerning. Det er tidligst fra tidspunktet, hvor arbejdsgiveren bliver bekendt med det kritisable forhold, eller hvor arbejdsgiveren modtager oplysninger, som indebærer, at arbejdsgiveren burde indlede nærmere undersøgelser, at passivitetsindsigelser kan indtræde. Hvis den involverede medarbejder ikke ved, at arbejdsgiveren er blevet bekendt med de kritisable forhold, vil dette forhold kunne udskyde tidspunktet for passivitetens indtræden.

KROMANN
REUMERT

KROMANN
REUMERT

5.	DET FAKTUELLE FORLØB	72
5.1	Godkendelsen af Omnicran 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
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	Samrådsspørgsmål 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	Samrådsspørgsmål 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 folketingsspørgsmål.....	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

5. **DET FAKTUELLE FORLØB**

Nedenstående fremstilling af de faktiske omstændigheder vedrørende Omniscan har jeg fundet relevante og af betydning for besvarelsen af kommissoriet for min undersøgelse.

Jeg har fundet det af betydning først og fremmest at gennemgå den oprindelige godkendelse af Omniscan og dernæst alle de væsentlige ændringer, der er foretaget af markedsføringstilladelsen for Omniscan.

Dernæst har jeg fundet det hensigtsmæssigt at gennemgå de periodiske sikkerhedsopdateringer, som Lægemiddelstyrelsen har modtaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, før og efter bivirkningsindberetningerne om NSF fra Herlev Hospital blev indgivet. Endelig har jeg fundet det af betydning at gennemgå bivirkningsindberetningerne generelt for Omniscan, som de er modtaget i perioden for kommissoriet, med fokus på indberetningen fra 2003, hvor patienten senere samme år blev tilkendt erstatning af Patientforsikringen, og indberetningerne fra Herlev Hospital fra marts og maj 2006.

I forhold til Sundhedstyrelsens håndtering af sagen (efter at Lægemiddelstyrelsen i 1997 er udskilt fra Sundhedstyrelsen) er det af betydning, at der redegøres for håndteringen af Herlev Hospitals henvendelse fra september 2005 til Embedslægeinstitutionen for Københavns Amt om en række uforklarlige sygdomstilfælde hos dialysepatienter på hospitalet.

Derudover er det relevant at få klarlagt Lægemiddelstyrelsens ageren i perioden fra orienteringen om NSF som bivirkning ved Omniscan den 16. marts 2006 frem til især genindførelsen af kontraindikation for nyrepatienter 5. februar 2007. En periode, hvor Lægemiddelstyrelsen den 29. maj 2006 meddelte, at man undersøgte sikkerheden ved Omniscan, og hvor Lægemiddelstyrelsen ved flere lejligheder, eksempelvis på mødet i Bivirkningsrådet i september 2006, tilkendegav, at der ikke var en dokumenteret sammenhæng mellem Omniscan og NSF.

Endelig har jeg gennemgået ministerens videregivelse af oplysninger til Folketinget som led i besvarelsen af diverse folketingsspørgsmål og samrådsspørgsmål for at vurdere, om alle faktuelle oplysninger i sagen er korrekt og fyldestgørende videregivet til Folketinget.

Dette er de overordnede dele af min sagsfremstilling, men denne består naturligvis af en række underpunkter, herunder også inddragelse af Lægemiddelstyrelsens egen redegørelse om Omniscan samt analyse heraf.

Det følger af kommissoriet, at jeg i min redegørelse også skal forholde mig til myndighedernes håndtering af sagen i lyset af de oplysninger, der er fremkommet i den

offentlige debat. Jeg har valgt at inddrage oplysningerne fra den offentlige debat løbende i min redegørelse, og der er således ikke redegjort herfor i et særskilt punkt.

5.1 **Godkendelsen af Omniscan samt senere ændringer hertil**

I det følgende punkt vil Lægemiddelstyrelsens oprindelige godkendelse af Omniscan blive gennemgået, efterfulgt af en gennemgang af en række ændringer i markedsføringstilladelsen.

Nedenstående gennemgang vedrører alene væsentlige ændringer i markedsføringstilladelsen for Omniscan. Det vil sige, at ændringer, som alene vedrører konsekvensrettelser, emballering, etikettering, opbevaringstid og deslige, ikke er medtaget i denne skriftlige redegørelse, men disse er selvsagt også gennemgået i lyset af det samlede kommissorium.

5.1.1 **Indlevering af ansøgning om markedsføringstilladelse den 3. februar 1993**

Ansøgningen om markedsføringstilladelse for Omniscan blev indgivet til Sundhedsstyrelsen af Nycomed A/S den 3. februar 1993. Ansøgningen blev indleveret efter den dagældende multi state-procedure, der senere er afløst af den gensidige anerkendelsesprocedure.

Omniscan var på tidspunktet for ansøgningen allerede godkendt i Storbritannien, hvorfor den engelske godkendelse tjente som "rapporteur". Den engelske assessment-rapport er indlagt i sagen 5. marts 1993, og den er således indgået i Sundhedsstyrelsens vurdering af sagen.

Ansøgningen blev samtidig med indleveringen i Danmark også indleveret i 9 yderligere EU-lande; Belgien, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Irland, Italien, Luxemborg, Holland og Spanien.

Dokumentationen bilagt ansøgningen bestod af:

- Expert report on the chemical and pharmaceutical documentation by Kari Skinnemoen, 11 November 1991 with amendment per January 1993, med henvisninger og baseret på 72 bilagte referencer
- Expert report on the pharmaco-toxicological, preclinical documentation, gadodiamide by Ralp Heyword, 30 September 1991 with addendum of November 1992, med henvisninger og baseret på 64 bilagtereferencer
- Expert report on the clinical documentation by Professor Peter A. Rinck, M.D. 18 October 1991 with addendum by Marie Buchmann, MD, PhD 2 February 1993, med henvisninger og baseret på 14 bilagte referencer

Dertil kommer:

- Yderligere referencer baseret på kliniske forsøg samt opdateringer til brug for CPMP multi state-procedure

Af dokumentationen til ansøgningen fremgår, at Omniscans toksicitet var undersøgt i en serie af undersøgelser. Ved undersøgelserne af enkeltdosis toksicitet var forskellige chelater af gadolinium undersøgt, og det konkluderedes, at jo stærkere gadolinium var bundet, desto mindre toksisk var stoffet. Der var ingen tegn på toksicitet akut ved indgift af præparatet, dødsfald på mus var forsinket og sås op til 7 dage efter injektionen.

Den gentagne dosis toksicitet var undersøgt på 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.

Nyreforandringerne sås analogt efter indgift med f.eks. mannitol med henblik på at øge hastigheden af urinproduktionen for at øge udskillelsen af vand⁶⁹. Forandringerne hos rotterne i de gennemførte forsøg blev tilskrevet artsspecifikke ændringer i zink-metabolismen. Der sås ikke tilsvarende reaktioner hos hverken kaniner, hunde eller aber, og det antages som udgangspunkt, at aben er en bedre model for den menneskelige krop end de andre forsøgsdyr. Derudover var der fremlagt henvisninger til publicerede studier, der støttede, at der var tale om følgerne af en artsspecifik påvirkning af zinkmetabolismen.⁷⁰

I dokumentationsmaterialet fandtes ligeledes, som redegjort for i Lægemiddelstyrelsens redegørelse, en undersøgelse, der sammenlignede Omniscan med Magnevist⁷¹, og hvori det konstateredes, at der blev efterladt en større mængde gadolinium i lever og nyrer hos rotter ved brug af Omniscan end ved brug af Magnevist. For rotterne var der for så

⁶⁹ Der er tale om diuretika: urindrivende middel.

⁷⁰ *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*: Zinc deficiency: its role in gastric secretion and stress-induced gastric ulceration in rats, *Pharmacology Biochemistry & Behaviour*, 1987, nr. 26, side 293-297, samt en række yderligere studier.

⁷¹ *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.*

vidt angår Omniscan 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 studie⁷² på mus viste, at der efter 7 dage var 0,043 % af Omniscan dosis tilbage i leveren, og at dette efter 21 dage var reduceret til 0,007 %, hvorfor det konkluderedes, at gadolinium i den form, som det blev efterladt i kroppen, kunne udskilles. Der er ikke dokumentation for, at disse undersøgelser er tillagt særlig betydning ved voteringen i Sundhedsstyrelsen i forbindelse med den oprindelige godkendelse af produktet.

I forhold til human farmakologi var Omniscan undersøgt hos 20 raske forsøgspersoner, der blev givet henholdsvis 0,05, 0,1, 0,2 og 0,3 mmol/kg i.v. (anbefalet dosis 0,2 mmol/kg i.v.). Observationsperioden var op til 24 timer.

Der var i disse studier ingen effekt på blodtryk, hjertefrekvens, temperatur eller EKG. Blodprøver viste ingen ændringer, bortset fra en lille stigning i serum-jern efter 8 og 48 timer. Desuden sås en reduktion i kreatinin clearance hos enkelte, men ikke dosisafhængigt. Ændringen blev tilskrevet nedsat urinproduktion.

Hos 10 % af alle patienter blev der rapporteret milde bivirkninger såsom hovedpine, svimmelhed, kvalme og opkastninger. I de sammenlignende studier (over for Magnevist (99 patienter) og Dotarem (60 patienter)), hvor 155 patienter indgik, sås bivirkninger hos 9 % i Omniscan-gruppen, 8,1 % i Magnevist-gruppen og hos 5,7 % i Dotarem-gruppen.

I det åbne, ukontrollerede multicenterstudie, hvor 439 patienter fik Omniscan, var der 7 patienter, der reagerede med allergilignende symptomer, 3 fik urticaria, 3 fik lokale reaktioner i forbindelse med injektionen, og 1 fik universel hudkløe. En patient døde 36 timer efter injektionen, men dødsfaldet var uden relation til Omniscan.

Sundhedsstyrelsen har ved den medicinske votering vedrørende godkendelsen anført følgende som konklusion:

*"Fra Nycomed Pharma ansøges om registrering af et nyt kontrastmiddel til MR-undersøgelse af fokale processer i CNS: Omniscan, gadiomid injektionsvæske til dosering 0,1 mmol/kg i.v.
Toksikologisk er der intet specielt at bemærke, i forhold til, at stoffet skal anvendes til engangsdosering. Det er dog ikke undersøgt, om præparatet går over placenta, eller om det udskilles i mælk.*

⁷² 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.

Klinisk er 753 patienter indgået i randomiserede undersøgelser, hvor 594 har fået Omniscan. Dette antal er lavt, men det samme som Magnevist blev godkendt på for nylig. 5 nydelige dobbeltblinde studier godtgør, at den billedmæssige kontrastforstærkende effekt ved fokal patologi i CNS er ens for Omniscan og Magnevist og Doltaren. Bivirkningsprofilen er ens for de tre præparater. Effekten af præparatet er ikke undersøgt hos specialgrupper: Børn, ældre og patienter med nyre- og leverinsufficiens. Men med den ansøgte indikation synes jeg godt, vi kan gå ind for registrering, men ikke til anvendelse hos patienter med nyreinsufficiens, da der var tegn på nyretubuli skade i dyreundersøgelserne, og da der sås ændringer i kreatinin-clearance hos enkelte forsøgspersoner i farmakologi-studiet."

Konklusionen på den farmaceutisk kemiske votering vedrørende Omniscan var, at ansøgningen var acceptabel.

Det er korrekt som anført i Lægemiddelstyrelsens redegørelse, at der ikke med ansøgningen blev fremlagt de artikler, som blev publiceret i Magnetic Resonance Imaging fra 1992⁷³ eller Mosby Year Book 1992⁷⁴. De forsøg, som artiklerne omtaler, er fremhævet i medieomtalen af sagen. Det er anført i medierne, at der frigives 10 gange mere gadolinium fra linære kontraststoffer som eksempelvis Omniscan end fra cykliske kontrastmidler.

De to artikler vedrører specifikt frigivelsen af gadolinium i kroppen. Det fremgår af artiklen fra Magnetic Resonance Imaging, at mus fik injiceret 7 forskellige radioaktive (Gd-153) gadoliniumkomplekser intravenøst, heriblandt stoffer svarende til kontrastmidlerne Gadovist, Prohance, Dotarem, Magnevist og Omniscan. Det fremgår af det gennemførte studie, at de 5 kontrastmidler blev udskilt hurtigt med urinen. Efter henholdsvis 7 og 14 dage efter indsprøjtningen kunne det konstateres, at der var omkring 10 gange så meget radioaktivitet tilbage i de mus, der havde fået Gadovist og Omniscan, som i mus, der havde fået Prohance, Dotarem eller Magnevist.

Mosby Year Book 1992 henviser ikke til det ovennævnte studie fra Magnetic Resonance Imaging. Mosby Year Book 1992 indeholder derimod en redegørelse for stabilitet og toksitet ved forskellige kontrastmidler. Af konklusionen på artiklen følger det:

"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

⁷³ Wedeking, Kumar and Tweedle: Dissociation of gadolinium chelates in mice: Relationship to Chemical Characteristics, Vol. 10, pp. 641-648, 1992.

⁷⁴ 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.

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."

Det blev således konkluderet i Mosby Year Book 1992, at de kliniske erfaringer med gadoliniumforbindelser generelt viser, at de er effektive, sikre og veltolererede.

Sundhedsstyrelsen godkendte ved brev af 26. januar 1994, blandt andet under henvisning til Committee for Medicinal Products for Human Use (CPMP) opinion nr. 305 af 15. december 1993, markedsføringstilladelsen for Omniscan med følgende indikation:

"kontrastmiddel til magnetisk resonans imaging (MRI) ved kranial og spinal tomografi. Dosering Voksne: 0,1 mmol pr. kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml pr. kg legemsvægt) op til 100 kg ved legemsvægt over 100 kg er 20 ml tilstrækkelig."

Kontraindikationer:

"Overfølsomhed over for Omniscan. Nyrefunktionsnedsættelse. Må ikke gives til patienter under 18 år."

Det oprindelige produktresumé er dateret 26. januar 1994.

Min juridiske vurdering af forløbet fremgår af pkt. 6.1.1 nedenfor.

5.1.2 **Ændring i indikation - 22. juli 1994**

Nycomed A/S ansøgte den 28. februar 1994, suppleret ved brev af 6. maj 1994, om ændringer til produktresuméet for Omniscan. De ansøgte ændringer er omfattet af det produktresumé, som er fremsendt med Kommissionens CPMP-opinion, men som enten ikke er medtaget, eller som er formuleret anderledes i det danske produktresumé.

Nycomed ønskede blandt andet at få ændret kontraindikationen fra "nyrefunktionsnedsættelse" til "svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)" samt anført som særlige advarsler:

- "overfølsomhedsreaktioner kan forekomme i sjældne tilfælde"
- "anafylaktisk chok er set i forbindelse med beslægtede produkter"

Som dokumentation for ændringen vedrørende kontraindikationen fremsendtes en rapport fra et studie på 10 patienter med nedsat nyrefunktion, som havde modtaget Omniscan i en dosis på 0,1 mmol/kg legemsvægt. Undersøgelsen blev gennemført for at

vurdere arteriel blodgennemstrømning i nyretransplanterede ved hjælp af MRI af patienter med stabil, men nedsat eller svagt aftagende nyrefunktion. Farmakokinetik og sikkerhed med særlig vægt på nyrefunktionsparametre blev også vurderet i studiet. Inklusionskriteriet var patienter med serumkreatinin i området 150-350 μ mol/l.

Hos patienter med en GFR i området 18-43 ml/min målt som gadodiamid-clearance var udskilleleshastigheden omkring 5 gange langsommere end hos raske frivillige forsøgspersoner.

Konklusionen på studiet var, at Omniscan var veltoleret i den lille gruppe patienter. Der blev vist en meget svag forøgelse af middelværdierne på parametrene for nyretubulær funktion. Nycomed konkluderede derfor, at Omniscan i en dosis af 0,1 mmol/kg legemsvægt også var sikker til patienter med nedsat nyrefunktion.

Det fremgår uden nærmere begrundelse af den medicinske votering, at Sundhedsstyrelsen var enig i de ønskede ændringer vedrørende "Kontraindikationer" og "Særlige advarsler og forsigtighedsregler ved brugen" og "Bivirkninger".

Sundhedsstyrelsen godkendte den 22. juli 1994 ændringerne vedrørende blandt andet produktresuméets pkt. 4.3 Kontraindikationer, hvor "*nyrefunktionsnedsættelse*" blev ændret til "*svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)*", og der tilføjes i henseende til kontraindikation for personer under 18 år, "*da erfaring med Omniscan savnes hos disse*".

I pkt. 4.4 under "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" tilføjes "*overfølsomhedsreaktioner kan forekomme i sjældne tilfælde. Anafylaktisk chok er set i forbindelse med beslægtede produkter*".

Tilsvarende under Bivirkninger pkt. 4.8 ændres "*allergiske reaktioner*" til "*overfølsomhedsreaktioner*", og der tilføjes "*svimmelhed*" og "*I yderst sjældne tilfælde er kramper observeret*".

Produktresuméet med disse ændringer er dateret 22. juli 1994.

Min juridiske vurdering af forløbet fremgår af pkt. 6.1.2.1.

5.1.3 **Ændring af dosering fra 0,1 mmol til 0,3 mmol/kg legemsvægt - 9. august 1995**

Nycomed Imaging AS ansøgte den 6. december 1994 om at måtte udvide doseringen for Omniscan på 0,1 mmol/kg legemsvægt til også at omfatte en dosering på 0,3 mmol/kg legemsvægt ved formodning om hjernemetastaser.

Yderligere ansøgte ved ansøgning af 10. marts 1995 om at få doseringen på 0,01 mmol/kg legemsvægt udvidet til også at omfatte børn over 6 mdr.

Dokumentationen bilagt ansøgningen bestod af:

- Expert report on the clinical documentation - Higher dosage, 15 July 1993, by Dr. med Hans-Jørgen Smith, med henvisninger og baseret på 11 bilagte referencer
- Expert report on the clinical documentation - Paediatrics, 9 February 1995, by Dr. med Hans-Jørgen Smith, med henvisninger og baseret på 6 bilagte referencer

Som dokumentation for den øgede dosering fremlagdes 11 kliniske studier vedrørende sikkerhed og virkning for 0,3 mmol/kg over for 0,1 mmol/kg-doseringen og over for MR-kontrastmidlet Magnevist. I studierne indgik i alt ca. 600 patienter.

Der er gennemført 6 ens fase 3 dobbeltblinde, randomiserede parallelgruppestudier med i alt 289 patienter, heraf 144 i 0,1 mmol/kg-gadodiamid-gruppen og 146 i 0,3 mmol/kg-gadodiamid-gruppen.

Den diagnostiske værdi blev bedømt ens i de 6 studier, og bivirkningerne var ens i de 5 studier. I et studie var der flere patienter med bivirkningerne i 0,3-gruppen end i 0,1-gruppen. Alle bivirkninger var dog milde.

Der blev tillige gennemført 2 dobbeltblinde, randomiserede studier med 100 patienter, hvor 0,3 mmol/kg gadodiamid blev sammenlignet med Magnevist i standarddoseringen 0,1 mmol/kg. Den diagnostiske værdi af de to præparater var ens med en tendens til bedre diagnostisk værdi for nogle af de undersøgte parametre for gadodiamid 0,3 mmol/kg. Bivirkningsfrekvenserne i de to grupper var ligeledes ens.

Yderligere blev der gennemført 3 kliniske studier, hvor patienterne først fik foretaget MR-scanning efter indgivelse af 0,1 mmol/kg gadodiamid. Derefter blev der givet supplerende 0,2 mmol/kg i.v., og MR-scanning blev gentaget. Total dosis var således 0,3 mmol/kg gadodiamid. Det første studie blev gennemført med en åben sammenligning af den diagnostiske værdi af de to MR-scanninger. Billederne, efter indgift med yderligere 0,2 mmol/kg i.v., blev vurderet til at give en bedre diagnostisk information hos signifikant flere patienter. De to øvrige studier blev gennemført med en blindet bedømmelse af billederne efter 0,1 og 0,3 mmol/kg-injektionerne. Der var fortsat en signifikant bedre diagnostisk værdi af billederne i 0,3 mmol/kg-gruppen end i 0,1 mmol/kg-gruppen. Der blev i studierne kun observeret milde bivirkninger i forbindelse med injektionerne med kontrastmidlet.

Konklusionen var, at der ikke var øgede bivirkninger forbundet med den øgede dosering, og der var flere studier, der viste, at den diagnostiske værdi øgedes ved en øget dosis.

Registreringsnævnet anbefalede på grundlag af den medicinske vurdering dosisøgningen, idet der var favorabel benefit-risk-ratio, og da præparatet ydermere skulle administreres i eksperthænder. Der forelå ingen specifik dokumentation vedrørende patienter med nyreinsufficiens.

Indikationsudvidelsen for Omniscan til at gælde børn over 6 mdr. var baseret på 6 kliniske studier med 304 børn fra 6 mdr. til 18 år. Studierne blev gennemført som 3 åbne non-comparative studier af gadodiamid 0,1 mmol/kg i.v. til børn mellem 6 mdr. og 18 år, og 3 studier randomiseret dobbeltblindt med sammenligning af gadodiamid 0,1 mmol/kg med Magnevist 0,1 mmol/kg.

Bivirkningsfrekvenserne og alvorligheden af bivirkningerne var beskedne og ens i Magnevist- og gadodiamid-grupperne, og den kliniske anvendelighed af de to stoffer var ligeledes ens, dog med enkelte forskelle til gadodiamids fordel. Registreringsnævnet anbefalede på dette grundlag udvidelsen af indikationen.

Sundhedsstyrelsen godkendte på dette grundlag en ændring i dosis for den nævnte indikation samt en udvidelse af indikationen til børn over 6 mdr.

Herefter fremgik følgende af produktresuméet vedrørende doseringen til voksne:

"Når der er mistanke om hjernemetastaser kan der gives en dosis på 0,3mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 60 ml normalt være tilstrækkeligt. En dosis på 0,3 mol/kg legemsvægt kan gives som en bolus intravenøs injektion. Til patienter med dobbeltydig scanning efter indgivelse af 0,1 mmol/kg legemsvægt, kan endnu en bolus injektion på 0,2 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,4 ml/kg legemsvægt) være af yderligere diagnostisk værdi, hvis injektionen gives inde for 20 minutter efter den første injektion."

Det opdaterede produktresumé er dateret 9. august 1995.

Produktresuméet af 9. august 1995 blev konsekvensrettet ved nyt produktresumé af 27. marts 1996, idet kontraindikationen vedrørende patienter under 18 år ikke var blevet slettet.

Min juridiske vurdering af forløbet fremgår af pkt. 6.1.2.1 nedenfor.

5.1.4 **Ændring af indikation til generel MRI - 31. juli 1996**

Ved ansøgning af 14. marts 1996 ansøgte Nycomed Imaging AS om udvidelsen af den i forvejen godkendte indikation for Omniscan til at omfatte "generel MRI".

Ansøgningen omfattede ikke højere doser end de allerede godkendte. Doseringen ved generel MRI til voksne foreslås i ansøgningen anført som:

"0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt) evt. 0,3 mmol/kg legemsvægt svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 20 ml hhv. 60 ml sædvanligvis være tilstrækkelig til at opnå diagnostisk kontrast."

Dokumentationen bilagt ansøgningen bestod af:

- Expert report on the clinical documentation - Body indication, 2 June 1995 by Henrik S. Thomsen, M.D., dr.med., med henvisninger og baseret på 16 bilagte referencer

Der var fremlagt dokumentation for studier af en række organsystemer - hoved og hals, (167 patienter), ekstremiteter (149 patienter), abdomen/pelvis (130 patienter), mamma (58 patienter), mamma, abdomen, pancreas, lever, nyrer, prostata og blære (130 patienter) og angiografi (100 patienter).

I alt 99 børn fra 9 mdr. til 18 år blev behandlet i studierne, heraf kun 18 med CNS-indikation.

For samtlige anatomiske områder omfattet af dokumentationen var der gennemgående en signifikant større informativ værdi af MR-scanningen efter indgift med Omniscan. Der sås meget få bivirkninger, og der var ingen problemer med at administrere Omniscan som en enkelt bolus-injektion (0,1 og 0,3 mmol/kg hos langt de fleste voksne og 0,1 mmol/kg til børn).

Af den medicinske vurdering følger det, at Registreringsnævnet var positivt over for den generelle indikation som ønsket af Nycomed. Det anførtes også, at votøren ikke mente, at man kunne opliste den lange række af organsystemer, som indikationen omfattede, og nævnet indstillede derfor, at indikationen udvidedes til også at omfatte "generel magnetisk resonans imaging" (MRI) af hele kroppen efter intravenøs administration. På dette grundlag godkendte Sundhedsstyrelsen 31. juli 1996 udvidelsen af indikationen til generelt at omfatte MR-scanning.

Ordlyden af produktresuméet var herefter følgende:

"Kontrastmiddel til magnetisk resonans imaging (MRI) ved kranial og spinal tomografi og til generel MRI af hele kroppen efter intravenøs administration"

I forhold til doseringen anførtes følgende vedrørende generel MRI:

"Voksne:

0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt) evt 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100kg legemsvægt vil 20 ml h.h.v. 60 ml sædvanligvis være tilstrækkeligt for at opnå diagnostisk kontrast.

Børn over 6 måneder:

0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt)"

Der var heller ikke i den forbindelse fremlagt specifik dokumentation vedrørende nyrepatienter.

Det opdaterede produktresumé er dateret 31. juli 1996.

Min juridiske vurdering af forløbet fremgår af pkt. 6.1.2.1 nedenfor.

5.1.5 **Ændring af kontraindikation - 30. marts 1998**

Ved ansøgning af 22. juli 1997 ansøgte Nycomed Imaging AS om Lægemiddelstyrelsens godkendelse af to ændringer til Omniscans produktresumé.

Det følger af ansøgningen, som var vedlagt produktresuméet:

Nycomed Imaging anmoder hermed Lægemiddelstyrelsens godkendelse af vedlagte opdaterede produktresumé dateret 22. juli 1997.

Opdateringen tager blandt andet udgangspunkt i the Periodic Safety Update Report for OMNISCAN dækkende perioden 2. februar 1996 - 1. februar 1997 indsendt til Lægemiddelstyrelsen den 25. marts 1997.

I rapporten fremgår det, at der i perioden er set en signifikant ny bivirkning-anafylaktisk chok. Som konsekvens heraf er afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" samt afsnit 4.8 "Bivirkninger" i produktresuméet for OMNISCAN blevet opdateret.

Derudover har Nycomed Imaging i kliniske undersøgelser vist, at OMNISCAN injektionsvæske kan benyttes til patienter med nedsat nyrefunktion. Vedlagte dokumentation viser, at OMNISCAN i doser på 0,1mmol/kg legemsvægt er sikker og veltolereret ved brug hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (GFR < 30ml/min) eller hos patienter med terminal nyresvigt i dialysebehandling. På baggrund af disse nye informationer er kontraindikationen "Svær nyreinsufficiens (GFR < 30ml/min)" slettet fra afsnit 4.3 "Kontraindikationer", og tilføjelser til afsnit 4.9 "Overdosering" samt afsnit 5.2 "Farmakokinetiske egenskaber" er indført i produktresuméet for OMNISCAN.

Ændringerne i produktresuméet er markeret som følger:

- *Tekst og ord, der ønskes fjernet, er streget over.*
- *Tilføjelser til teksten er skrevet i kursiv."*

Derudover er det anført i brevet, at der vedlægges expert report fra Henrik S. Thomsen med 5 referencer, jf. nedenfor. Det opdaterede og markerede produktresumé med ændringer i pkt. 4.3, 4.4, 4.8, 4.9 og 5.2 var ligeledes vedlagt.

De to ændringer blev ansøgt sammen, men var forskellige af natur. Den ene ændring vedrørte sletningen af kontraindikation "svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)", og den anden ændring vedrørte tilføjelsen af anafylaktisk chok som en signifikant ny bivirkning.

Ændringerne blev behandlet samlet af Lægemiddelstyrelsen, hvorfor de også er behandlet samlet i denne fremstilling.

Baggrunden for førstnævnte ændring vedrørende sletningen af kontraindikationen var, at nye kliniske undersøgelser på daværende tidspunkt viste, at Omniscan i doser på 0,1 mmol/kg legemsvægt var sikre og veltolererede ved brug hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min) eller hos patienter med terminal nyresvigt i dialysebehandling.

I henseende til fjernelsen af kontraindikationen fremlagde Nycomed som dokumentation en ekspertrapport af 29. april 1997 med titlen "Omniscan (Gadodiamide) Injection 0.5 mmol/ml, Patients with impaired renal function."

Ekspertrapporten var udarbejdet af professor, dr. med. Henrik S. Thomsen:

- Expert report on the clinical documentation - Patient with impaired renal function, 29 April 1997, by Henrik S. Thomsen, M.D., dr.med., med henvisninger og baseret på 5 bilagte referencer.

Dokumentationen for ønsket om fjernelsen af kontraindikation bestod i 5 åbne kliniske fase II- og III-forsøg omfattende i alt 49 patienter (1 enkelt patient trak dog sit samtykke tilbage inden indgiftning med Omniscan) med henblik på at dokumentere sikkerhed, tolerans og farmakokinetiske egenskaber og til en vis grad effekten af en gadodiamid injektion med en dosis på 0,1 mmol/kg legemsvægt i voksne patienter med alvorlig nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min) eller hos patienter med terminal nyresvigt i dialysebehandling.

Der blev i studierne rapporteret om ubehag og bivirkninger.

Ubekvæmhed blev rapporteret af i alt 4 patienter.

14 bivirkninger blev rapporteret af i alt 10 patienter. To bivirkninger (edema, åndedrætspåvirkning) af de 14 indberetninger blev angivet som kraftige, én enkelt bivirkning (smerte) blev klassificeret som moderat, og de resterende 11 bivirkninger (palpitation, feber, diare, følelse af varme, hovedpine, feber, myalgi, kvalme,

forstoppelse, gastrointestinal ubehag, svedafsondring) blev klassificeret som milde bivirkninger.

I et af studierne oplevede 2 ud af 8 patienter ubehag, og 4 ud af 8 havde bivirkninger. Det var imidlertid kun den ene af de moderate bivirkninger, som blev klassificeret som relateret til Omniscan; de to kraftige bivirkninger blev ikke klassificeret som relateret til Omniscan. Ifølge ekspertrapporten synes noget i dette specifikke studie at være gået galt, men det kan ikke siges, hvad det specifikt måtte være.

Derudover bemærkes, at de to patienter, der havde kraftige bivirkninger, begge havde hjerteproblemer og ikke burde have været inkluderet i studiet.

Bivirkningsfrekvensen var ifølge ekspertrapporten meget lav, uanset at udskillelsen af stoffet forlængedes, og at det var givet til patienter, som allerede tog adskillige andre præparater. Derudover var hovedparten af patienterne højrisikopatienter grundet kredsløbssygdomme og allergi/overfølsomhed. Frekvensen af bivirkninger vurderes ikke at være højere (2 %, 1 reaktion) end den, der fandtes hos patienter med almindelig nyrefunktion (1 %). Der var ingen forsinkede reaktioner.

Henrik S. Thomsen konkluderede i rapporten:

"It is well documented that gadodiamide injection at a dose of 0.1 mmol/kg b.w. is safe and well tolerated in patients with severely reduced renal function (GFR <30ml/min) or with end stage renal failure treated with dialysis (hemodialysis or peritoneal dialysis). Gadodiamide behaves in the body exactly as the other well known contrast media for radiological procedures and MRI procedures. Severely reduced renal function or replacement therapy do not contraindicate the use of gadodiamide. No special procedures e.g. daily hemodialysis for three days are necessary."

Det bemærkes, at Henrik S. Thomsens ekspertrapport gør en bemærkning om, at han har ønsket yderligere oplysninger vedrørende tre patienter, hvor der har været bemærkelsesværdige kreatinintal, og at han havde forventet, at han kunne have fået de pågældende data, men at det viste sig, at de pågældende patienter ikke var blevet fulgt efter studiernes afslutning.

Af den medicinske voteringsprotokol, foretaget af votør (medicinsk sekretær) overlæge Carsten Sand Petersen, fremgår følgende i forhold til de ansøgte ændringer:

"Der ansøges om ændringer af produktresuméet.

*4.3 [som vedrører kontraindikationen - min tilføjelse]
"Overfølsomhed for Omniscan" er anført. Er acceptabelt. Specielt betræffende for anafylaktiske reaktioner (se nedenfor)
Tilføjelsen kan godkendes.*

4.4

Der ansøges om 2 tilføjelser, begge substantieret i "Periodic Safety Update" på produktet (indsendt). Der er en kvinde, der fik anafylaktisk (non-fatal) shock. Dette er første tilfælde efter brug på ca. 2 mill. mennesker. Endelig kan der indtræde et mindre fald i GFR, af usikker klinisk betydning hos enkelte patienter med svær nyreinsufficiens (se rapporten "patients with impaired renal function"). Der tilrådes forsigtighed hos denne patientgruppe. Tilføjelserne kan godkendes.

4.8
Anafylaktoide reaktioner kan fremkomme. Hvilket er tilføjet. Kan godtages.

4.9
Omniscan er dialysabel, hvilket er en relevant oplysning ved overdosering.

5.2
Tilføjelserne vedrørende kinetik hos nyresyge og raske kan accepteres.

Samlet konklusion:
Vil anbefale, at ændringerne accepteres som anført.

Carsten Sand Petersen/hd"

Den medicinske voteringsprotokol for de foretagne ændringer er bemærkelsesværdigt kortfattet i forhold til de øvrige voteringsprotokoller for Omniscan, hvor der er foretaget en egentlig gennemgang og kommentering af den fremlagte dokumentation, som ændringerne støttes på.

Der er ingen dokumentation for, at der er foretaget en medicinsk vurdering, for så vidt angår fjernelsen af kontraindikationen, og voteringen har ikke været forelagt Registreringsnævnet.

Lægemiddelstyrelsen påpeger selv forholdet i redegørelsen vedrørende Omniscan, hvor det eksempelvis på side 16 anføres:

"Det fremgår ikke af sagen, at der blev foretaget en specifik vurdering af ønsket om kontraindikationen slettet."

Lægemiddelstyrelsens egen interne forklaring herpå er, at votøren har begået en fejl, idet denne har misforstået, at kontraindikationen skulle slettes.

Dette følger af en e-mail af 12. februar 2009 fra Per Helboe til Karsten Jørgensen og Henrik G. Jensen med kopi til Jytte Lyngvig, hvortil var vedhæftet udklip fra Omniscan-redegørelsen med bemærkninger i kursiv.

"Det mest interessante er måske oplysningerne i forbindelse med hævelse af kontraindikationen i 1997-98, hvor vi hidtil ikke rigtig har kunnet se, hvad der

*gik galt. Det kan jeg nu efter at have læst frem og tilbage mange gange. Igen er der tale om et sammenfald af en stribe uheldige omstændigheder."*⁷⁵

Nedenfor er indkopieret et uddrag fra e-mailen af 12. februar 2009 fra Per Helboe. Det for dette afsnit relevante punkt i e-mailen er pkt. 4.2.4.

⁷⁵ E-mail af 12. februar 2009 (13:38) fra Per Helboe til Karsten Jørgensen og Henrik G. Jensen med kopi til Jytte Lyngvig. Emne: SV: Opfølgning på samråd om kontrastmidler i dag. Der er i det forelagte materiale ikke dokumentation for en modsatrettet e-mail (besvarelse) j.nr. 1121-872.

I Særlige advarsler mv. i sektion 4.4 er indsat en ny advarsel at overfølsomhed kan forekomme og at der er set anafylaktisk chok i forbindelse med beslægtede produkter.

4.2.2. Ændring af dosering og anvendelsesområde, 1995

En undersøgelse på 600 patienter havde vist, at der ofte blev opnået forbedret diagnostisk information ved en forøget dosering. Der var ingen tegn på, at risikoen for bivirkninger blev forøget ved højere dosering.

På denne baggrund blev doseringen ændret, således at der ved "mistanke om hjememetastaser kan ... gives en dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg". Desuden angives det, at hvis der efter 0,1 mmol/kg fås et dobbelttydig resultat kan der gives yderligere 0,2 mmol/kg inden for de første 20 min.

Samtidig blev anvendelsesområdet udvidet fra kun at omfatte voksne til også at omfatte børn ned til 6 måneder.

Produktresumé dateret 9. august 1995 findes som bilag 4.

Ændring af styrkeangivelse og kontraindikation 1996

I 9. august SPC var indført børnedosering ned til 6 mdr. I kontraindikationer (4.3) stod dog stadig kontraindiceret til patienter under 18 år. Denne fejl rettes her.

Styrkeangivelse for præparatet ændres fra 287 mg/ml til 0,5 mmol pr. ml, som er i bedre overensstemmelse med den enhed der anvendes i deklaration og dosering.

Produktresumé dateret 27. marts 1996 er bilagt *Bilag 3a*

4.2.3. Ændring af indikation, 1996

I juli 1996 blev indikationen udvidet til også at omfatte generel MR skanning af hele kroppen. Udvidelsen skete på baggrund af et forsøg med skanning af forskellige organer hos omkring 750 patienter. Der blev kun set ganske få bivirkninger i forbindelse med undersøgelsen.

I afsnittet om generel MRI angives som dosering 0,1 mmol/kg legemsvægt evt. 0,3 mmol/kg legemsvægt. I modsætning til CNS afsnittet (jf. omtalen i 4.2.2) angives der ingen kriterier for, under hvilke omstændigheder, der med fordel kan anvendes 0,3 mmol/kg.

Det udvidede indikationsområde fremgår af produktresumé dateret 31. juli 1996, der findes som bilag 5.

4.2.4. Ændring af kontraindikationer og ny advarsel, 1998

I 1997 ansøgte indehaveren af markedsføringstilladelsen til Omniscan® om at få kontraindikationen for patienter med nedsat nyrefunktion slettet. Sammen med ansøgningen indsendte indehaveren af markedsføringstilladelsen en ekspertrapport udarbejdet af professor Henrik Thomsen den 29. april 1997. Heraf fremgik det bl.a., at der som grundlag for ansøgningen forelå resultater af 5 kliniske forsøg med i alt 49 patienter med stærkt nedsat nyrefunktion. Der var kun set få bivirkninger, og bivirkningsfrekvensen hos patienter med svær nedsættelse af nyrefunktionen var ikke højere end hos raske forsøgspersoner. Der blev ikke set tilfælde af hudforandringer. I undersøgelseerne blev den lave dosis på 0,1 mmol/kg anvendt.

I ekspertrapporten konkluderer Henrik Thomsen

"It is documented that gadodiamide injection at a dose of 0.1 mmol/kg b.w. is safe and well tolerated in patients with severely reduced renal function (GFR <30 ml/min.) or with end-stage renal failure treated with dialysis (hemodialysis or peritoneal dialysis). Gadodiamide behaves in the body exactly as the other well known contrast media for radiological procedures and MRI procedures. Severely reduced renal function or replacement therapy do not contraindicate the use of gadodiamide. No special procedures e.g. daily hemodialysis for three days are necessary".

I dansk oversættelse lavet til denne redegørelse:

Det er dokumenteret, at gadodiamid indsprøjet i en dosis på 0,1 mmol/kg legemsvægt er et sikkert lægemiddel, som tåles godt af patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) mindre end 30 ml/ minut) eller med terminal nyresvigt behandlet med dialyse (hæmodialyse eller peritonealdialyse). I organismen opfører gadodiamid sig på nøjagtig samme måde som andre velkendte kontrastmidler til brug ved røntgenoptagelser eller MR-skanning. Stærkt nedsat nyrefunktion eller dialysebehandling er ikke kontraindikationer for anvendelsen af gadodiamid. Der er ikke behov for særlige foranstaltninger såsom hæmodialyse i tre på hinanden følgende dage.

Ekspertrapporten findes som bilag 6.

Samtidig ønskede indehaveren af markedsføringstilladelsen at få tilføjet produktresumeeet to nye advarsler om henholdsvis anafylaktisk chok og problemer ved brug af Omniscan® til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion.

Efter at omkring 5 mio. patienter var blevet behandlet med Omniscan®, var der set bivirkninger hos 1-2 pct. af de patienter, der var blevet behandlet med 0,1-0,2 mmol/kg legemsvægt – uafhængigt af injektionshastighed og forekomst af nyrelidelse. Hos enkelte patienter med stærkt nedsat nyrefunktion blev der dog set en vis yderligere reduktion i GFR (renal filtrationshastighed, dvs. den væskemængde der pr. tidsenhed udfiltreres gennem nyrene). Der var kun set meget få alvorlige bivirkninger, og der var ikke rapporteret om tilfælde af hudforandringer.

Herudover var der rapporteret nogle få, men livstruende tilfælde af anafylaktiske reaktioner på behandling med Omniscan®.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen refererede desuden til en periodisk sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR) fra marts 1997, hvor de nævnte tilfælde af anafylaktisk chok var beskrevet.

Lægemiddelstyrelsen accepterede alle de ændringer, der var blevet ansøgt om. Det fremgår ikke af sagen, at der blev foretaget en specifik vurdering af ønsket om at få kontraindikationen slettet.

Sagen er ikke håndteret fagligt korrekt. En række sammenfaldende uheldige omstændigheder medfører, at ændringen gennemføres uden nogen klar faglig vurdering:

- Som den eneste af de mange indikations- og doseringsændringer, både før og efter, er denne ikke blevet forelagt Registreringsnævnet.
- Sagsbehandleren laver en meget lakonisk sagsfremlæggelse, idet der som oplæg til den medicinske votør blot anføres, at der ansøges om ændringer i afsnittene 4.3, 4.4, 4.8, 4.9 og 5.2. Desuden bilægges ansøgerens følgebrev og det markerede SPC.
- Den medicinske sekretær misforstår den foreslåede ændring. I det markerede SPC er under kontraindikationer anført:
4.3 Kontraindikationer
Overfølsomhed over for Omniscan. Svær nyreinsufficiens (GFR) < 30 ml/min.)
I den medicinske votering anføres, at det kan accepteres at tilføje teksten *Overfølsomhed over for Omniscan*. Denne tekst var der i forvejen, det var kontraindikationen, der skulle slettes. Dette fremgik også meget tydeligt i ansøgerens følgebrev.
- Sagsbehandleren har ikke efterfølgende fanget misforståelsen. Sagen blev voteret 14. oktober 1997 men først viderebehandlet 30. marts 1998 og dette af en anden sagsbehandler, som tilsyneladende ikke har checket forhistorien.

På denne baggrund blev kontraindikationen for nyrepatienter fjernet fra produktresumeeet, og der blev indsat advarsler om risiko for dels livstruende anafylaktisk chok, dels yderligere reduktion af nyrefunktionen hos patienter, hvor denne funktion i forvejen var nedsat. Sidstnævnte advarsel blev formuleret således:

"Hos enkelte patienter med svær nyreinsufficiens (GFR < 10 ml/min.) er der set yderligere minimal reduktion af GFR uden tegn på nefrotoksicitet ved administration af Omniscan®. Den kliniske betydning for disse observationer er endnu ikke kendt, derfor bør Omniscan® benyttes med forsigtighed hos disse patienter".

Der synes ikke i forbindelse med disse ændringer af produktresumeeet at have været overvejelser om eventuelt at indsnævre doseringsintervallet for patienter med nedsat nyrefunktion.

Produktresumeeet, dateret 30. marts 1998, findes som bilag 7.

Kontraindikation for nyrepatienter blev ikke kun fjernet i Danmark, men også i en lang række andre lande, heriblandt Belgien, Finland, Frankrig, Irland, Island, Nederlandene, Norge, Storbritannien, Schweiz, Sverige, Tyskland og Østrig.

4.2.5. Ændring af aldersbegrænsning, 1999

I produktresumé dateret 17. august 1999 blev aldersbegrænsningen for behandling af børn med Omniscan® delvist fjernet. Produktresumeeet findes som bilag 8.

Desuden er i afsnit 4.8 indført 8 nye bivirkninger. Alle er nogen der er indrapporteret som enkelttilfælde og dermed karakteriseret som meget sjældne.

Forlængelse af registreringen 2000

Der er kun foretaget redaktionelle rettelser i forhold til 17. august 1999 SPC.

Produktresumé dateret 14. december 2000 er bilagt *Bilag 6a*

Ændring af registreringsindehaver og af dansk repræsentant 2001

Ændret fra Nycomed Imaging til Amersham Health og fra Nycomed Amersham til Amersham Health.

Produktresumé dateret 24. december 2001 er bilagt *Bilag 6b*

Forlængelse af registreringen 2005

Der er kun foretaget redaktionelle rettelser i forhold til 24. december 2001 SPC. Der har været korrespondance om overfølsomhedsreaktioner beskrevet i den indsendte PSUR og firmaets Core Company SPC. Det konkluderes dog, at det danske SPC er i fuld overensstemmelse med core SPC.

Produktresumé dateret 23. marts 2005 er bilagt *Bilag 6c*

4.2.6. Dosering m.m. ved hjertelidelser, 2005

I 2005 blev produktresumeeet udvidet med et særligt afsnit om dosering og indgivelsesmåde ved MR skanning i forbindelse med hjertelidelser. Produktresumeeet, dateret 1. august 2005, findes som bilag 9.

4.2.7. Ny kontraindikation, nye advarsler samt omtale af NSF, 2007

Produktresumeeet blev ændret flere gange i 2007. Baggrunden for disse ændringer er nærmere omtalt i afsnit 6 om hændelsesforløbet 2006-2008.

I produktresumé dateret 5. februar 2007 blev Omniscan® på ny kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion. Der blev endvidere indsat en advarsel om, at NSF er relateret til brug af Omniscan® (og enkelte andre kontrastmidler, der indeholder gadolinium) til patienter med alvorlig nyresvigt, og NSF blev

Der er således ingen dokumentation for, at der blev foretaget en egentlig behandling af ansøgningen om sletning af kontraindikationen, herunder den fremlagte dokumentation og dennes sammenhæng med den allerede godkendte maksimale dosis på 0,3 mmol/kg ved generel MRI.

Der er ikke dokumentation for, at ovenstående interne vurdering foretaget af Lægemiddelstyrelsen i februar 2009 skulle være tilgået ministeriet. Der er heller ikke i det modtagne materiale noget svar på nævnte e-mail.

I forhold til den anden ændring om tilføjelse af anafylaktisk chok som en ny bivirkning var baggrunden, at det i PSUR'en dækkende perioden fra 2. februar 1996 - 1. februar 1997 indsendt til Lægemiddelstyrelsen den 25. marts 1997 rapporteredes, at anafylaktisk chok i perioden var set som en signifikant ny bivirkning, hvorfor dette ønskedes tilføjet afsnittet om "Særlige advarsler og sikkerhedsregler vedrørende brugen" og afsnittet om "Bivirkninger". Derudover ønskedes tilføjet en advarsel i forhold til patienter med nedsat nyrefunktion.

Under pkt 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" ønskedes således tilføjet:

*"Muligheden for alvorlig, livstruende, fatal, anafylaktoid eller kardiovaskulær reaktion eller anden idosynkratisk reaktion, skal altid overvejes, specielt hos patienter med tidligere kendte hypersensitivitetsreaktioner, astmatisk eller anden allergisk respiratorisk sygehistorie.
Hos enkelte patienter med svær nyreinsufficiens (GFR <10 ml/min) er der set yderligere minimal reduktion af GFR uden tegn på nefrotoksicitet ved administration af Omniscan. Den kliniske betydning af disse observationer er endnu ikke kendt, derfor bør Omniscan benyttes med forsigtighed hos disse patienter".*

Den 30. marts 1998 meddelte Lægemiddelstyrelsen, at man kunne acceptere de ansøgte ændringer.

Det ændrede produktresumé er dateret 30. marts 1998.

Uanset den godkendte ændring er det til stadighed frem til 2005 fremgået af Lægemiddelkataloget, at Omniscan var kontraindiceret ved svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min).

Min juridiske vurdering af forløbet fremgår af pkt. 6.1.2.2 nedenfor.

5.1.6 **Udvidelse af anvendelsesområde, yderligere bivirkninger - 17. august 1999**

Ved ansøgning af 21. maj 1999 ansøgte Nycomed Imaging AS om ændring af anvendelsesområdet for Omniscan til også at dække CNS-undersøgelser af børn under 6 mdr. samt om tilladelse til at tilføje en række yderligere meget sjældne bivirkninger - diarré, duspnø, rysten, angst, takykardi, ledsmerter, synsforstyrrelser, brystmerter.

Dokumentationen bilagt ansøgningen bestod af:

- Expert report on the clinical documentation - Paediatrics use in children under 6 months, 23 March 1999, by Dr. med Hans-Jørgen Smith, med henvisninger og baseret på 1 bilagt reference

Til støtte for ansøgningen om udvidelse til børn under 6 mdr. fremlægges dokumentation for et åbent studie gennemført med børn under 6 mdr. Der indgik i studiet i alt 61 børn, hvoraf de 40 fik foretaget MR-scanning med kontrastforstærkning, og 20 fik foretaget MR-scanning uden kontrastforstærkning. Der blev i studiet anvendt en dosis på 0,1 mmol/kg, gennemsnitsalderen for børnene var 10,6 uger i Omniscan-gruppen og 9,3 uger i kontrolgruppen.

Grundet det relativt lille antal patienter anførte votøren, at det var svært at vurdere den kliniske effekt. Det anførtes dog i studiet, at Omniscan øgede den diagnostiske formåen hos ca. halvdelen af børnene. Der var ikke registreret bivirkninger, som kunne tilskrives præparatet, og der var ingen forskel i forekomsten af bivirkninger i kontrolgruppen og aktivgruppen.

På trods af det beskedne antal inkluderede børn under 6 mdr. anbefaledes det i den medicinske votering at godkende anvendelsen af Omniscan uden aldersbegrænsning ved CNS. Der blev lagt vægt på, at der ikke blev fundet tegn på toksicitet, specielt ikke relateret til den nedsatte nyrefunktion, disse børn havde i forhold til større børn.

Nyrefunktionen for børn i denne aldersgruppe kan sammenlignes med svær nyreinsufficiens hos voksne. Godkendelsen for børn under 6 mdr. gælder imidlertid i modsætning til for nyrepatienter kun normaldosering på 0,1 mmol/kg legemsvægt.

De ansøgte ændringer blev godkendt af Lægemiddelstyrelsen den 17. august 1999.

Det ændrede produktresumé er dateret 17. august 1999.

Min juridiske vurdering af forløbet fremgår af pkt. 6.1.2.1 nedenfor.

5.1.7 **Udvidelse af indikation - 1. august 2005**

Amersham Health AS ansøgte den 11. april 2005 om udvidelse af indikationen for Omniscan til at omfatte:

"Til kardiologisk MRI undersøgelser er produktets indikationer undersøgelser af koronar arteriel sygdom ved myokardisk perfusions MRI (stress/hvile og sene undersøgelser), detektion og lokalisation af koronar arterielle sygdomme og differentiering mellem områder med iskæmi og infarkt hos personer med en kendt eller mistænkt koronar arteriel sygdom."

Derudover søgtes også om tilføjelse af specielle doserings- og indgivelsesmåder ved koronar arteriel sygdom.

Eksperten ansvarlig for den ikke-kliniske dokumentation var Dr. Brian Higley.

Eksperten ansvarlig for den kliniske dokumentation var MD Jürg Schwitter.

Ansøgningen var baseret på 5 referencer, heraf 4 kliniske studier.

I forbindelse med denne ansøgning blev der udført et ekstra in vitro farmakologistudie. Tidligere studier på raske forsøgspersoner med doser på op til 1,5 mmol/kg havde vist, at Omniscan havde en bred sikkerhedsmargin. Det nye studie viste ingen klinisk relevante ændringer i vitale tegn, EKG eller laboratorium parametre, der kunne relateres til præparatet.

Der var derudover gennemført 4 kliniske studier med patienter med konstateret eller tegn på koronar arterielle sygdomme. Studierne omfattede 809 voksne patienter med konstaterede eller tegn på koronar arterielle sygdomme henvist til koronar angiografi. I alt 784 patienter modtog Omniscan i en af de i studierne angivne doser, heraf indgik 728 patienter i en evaluering af effektiviteten.

I alle 4 studier blev effekten af Omniscan undersøgt i både hvile- og stresssituationer. Stress blev farmakologisk fremprovokeret. Studierne viste, at kardiologisk perfusion MRI med Omniscan på en kumuleret dosis af 0,15 mmol/kg ikke var ringere end myokardisk SPECT imaging (single-proton emission computed tomography) i forhold til følsomhed (påvisning af perfusionsanormaliteter hos patienter med eller tegn på koronar arterielle sygdomme).

Studierne viste også, at Omniscan ved en dosis på 0,15 mmol/kg og en maksimal injektionshastighed på 8 ml/sek ved kardiologisk perfusion var sikker og veltolereret. I forhold til den kendte sikkerhedsprofil for Omniscan var der ingen uventede reaktioner.

Votøren konkluderede, at kardiologisk perfusion MRI kunne anvendes som et alternativ til myokardisk SPECT. Det var ikke ringere med hensyn til påvisning af

perfusionsanomaliteter i patienter med eller med tegn på koronar arterielle sygdomme. MRI har en noget højere følsomhed i næsten alle vurderede endepunkter, hvorimod SPECT er lidt mere nøjagtig. Selvom der vil kunne være lidt flere falske alarmer ved diagnosticering med MRI, er metoden velegnet som et værktøj i første række af kliniske undersøgelser i praksis, idet risikoen for at overse en positiv diagnose er lavere sammenlignet med SPECT.

Lægemiddelstyrelsen godkendte den 29. juli 2005 den ansøgte ændring.

Det ændrede produktresumé er dateret 1. august 2005.

Min juridiske vurdering af forløbet fremgår af pkt. 6.1.2.1 nedenfor.

5.1.8 **Genindførelse af kontraindikation - 5. februar 2007**

I 2007 blev der foretaget en række ændringer af produktresuméet på baggrund af hændelsesforløbet omkring NSF-bivirkningsindrapporteringerne for Omniscan.

Efter gennemførelsen af en såkaldt USR (Urgent Safety Restriction) procedure afsluttet 2. februar 2007 med henblik på at revidere produktresuméet for Omniscan blev der igen indsat kontraindikation i forhold til nyrepatienter i produktresuméet.

Der blev således indføjet en kontraindikation med følgende ordlyd:

"Gadodiamid er kontraindiceret til patienter med alvorlig nyresvigt (GFR <30 ml/min/1,73m²), og til patienter som har fået udført eller skal gennemgå levertransplantation (se pkt. 4.4)"

Derudover blev der indsat en advarsel i pkt 4.4 i produktresuméet om, at NSF er relateret til brug af Omniscan:

*"Patienter med alvorlig nyresvigt og levertransplantationspatienter:
Der har været rapporteret nefrogen systemisk fibrose (NSF) relateret til brug af gadodiamid og enkelte andre kontrastmidler, som indeholder gadolinium, til patienter med alvorlig nyresvigt (GFR <30 ml/min/1,73m²) og til patienter som har fået udført eller skal gennemgå levertransplantation. Omniscan må derfor ikke bruges til disse patientgrupper (se pkt. 4.3).*

*Nyfødte og spædbørn:
På grund af ufuldstændig udviklet nyrefunktion hos nyfødte og børn op til 1 år bør Omniscan kun bruges hos disse patienter efter nøje vurdering."*

Endelig blev NSF også tilføjet listen af bivirkninger:

"Tilfælde af nefrogen systemisk fibrose (NSF) har været rapporteret med Omniscan."

Det specifikke grundlag for disse ændringer var en udtalelse fra EU's bivirkningskomité EU Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) af 12. januar 2007, hvor det af konklusionen fremgår:

"The PhVWP considered the worldwide spontaneous reporting data, published case reports, and studies and data on the physiochemical properties of the different gadolinium agents. These data were presented in an assessment report provided by the UK. The PhVWP also heard a presentation from Professor Thomsen (Radiologist, Herlev University Hospital, Copenhagen, Chair of European Society of Urogenital Radiology).

On the basis of the current evidence, the PhVWP concluded that there was a strong indication of a causal association between gadodiamide and NSF in patients with severe renal failure. The PhVWP noted that there were relatively few spontaneous reports on NSF known to be associated with some other gadolinium-containing products and that there had been none to date with some products. The PhVWP concluded that there were differences in stability of the gadolinium complex of the different substances that may impact on the propensity to trigger NSF. The PhVWP noted that there was no evidence of difference between these products in terms of diagnostic performance.

The PhVWP was concerned about the delays in competent authorities having access to case reports which were discussed within the professional community.

On the basis of the available evidence, the PhVWP concluded that the balance of risks and benefits of gadodiamide in patients with severe renal failure was clearly negative and that there should be a strict contraindication of the use of gadodiamide in these patients. On a precautionary basis, the PhVWP advised that warning should be added in respect of the use of gadodiamide in neonates, because of their immature kidney function. The PhVWP advised strong warnings about the occurrence of NSF with gadolinium containing agents to be added to section 4.4 of the SPC for all other gadolinium containing contrast agents.

The PhVWP did not consider haemodialysis to remove the contrast agent to be a beneficial or practical measure.

The PhVWP advised that there should be urgent communication of this issue to health professionals throughout the EU.

The PhVWP advised that the MAH for all gadolinium-containing products should provide risk management plans including proposals for mechanistic and epidemiological studies to further investigate this issue."

Konklusionen er, som det fremgår, baseret på en assessment report fra den engelske lægemiddelstyrelse og en gennemgang af den tilgængelige dokumentation/data vedrørende gadodiamid og andre gadoliniumbaserede kontraststoffer, deres fysisk-kemiske egenskaber og NSF.

Det ændrede produktresumé er dateret 5. februar 2007.

Ændringerne blev efter USR-proceduren fulgt op af en formel ansøgning om ændring af produktresuméet af 15. februar 2007 og efterfølgende godkendt af Lægemiddelstyrelsen den 26. marts 2007.

Desuden blev der ved produktresuméet godkendt 28. juni 2007 tilføjet under pkt. 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen":

"Der er indberetninger om tilfælde af NSF hos patienter med moderat nyresvigt (GFR <60ml/min/173m²) med gadodiamid. Omniscan bør derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Hæmodialyse kort tid efter indgift af Omniscan af de patienter, som allerede er i dialyse, kan være en hjælp til at fjerne Omniscan fra kroppen. Der er intet belæg for at iværksætte hæmodialyse som forebyggelse af NSF hos patienter, der ikke allerede er i hæmodialyse."

Denne tilføjelse er også baseret på anbefalingen fra PhVWP.

Det nugældende produktresumé dateret 10. august 2010 indeholder fortsat ovennævnte kontraindikation og advarsel.

Min juridiske vurdering af forløbet fremgår af pkt. 6.1.2.1 nedenfor.

5.2 **Bivirkningsindberetninger**

5.2.1 **Periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til inden for fastsatte intervaller at udarbejde periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR), der skal indleveres til de kompetente nationale myndigheder, hvilket i Danmark er Lægemiddelstyrelsen. Ydermere har Lægemiddelstyrelsen mulighed for at kræve, at der uden for de fastsatte intervaller indleveres yderligere PSUR'er.

En PSUR er bygget på den fortegnelse over bivirkninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen må formodes at have kendskab til overalt i verden.

Der er i det modtagne materiale i alt 21 PSUR'ere vedrørende Omniscan, hvoraf de 18 PSUR'er i tid ligger før indberetningerne om NSF. De øvrige tre dækker perioden frem til 31. januar 2008. Idet Lægemiddelstyrelsen ikke kunne finde PSUR nr. 2, modtog styrelsen efter anmodning herom den 13. marts 2008 kopi af samtlige PSUR'er indgivet af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Derudover er der oprettet særskilte fysiske sager i Lægemiddelstyrelsen vedrørende de nationale bivirkningsindberetninger og for alvorlige indberetninger uden for EU.

5.2.1.1 **Periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter frem til 31. januar 2006**

I perioden fra 1991 og frem til 31. januar 2006, hvilket vil sige umiddelbart inden NSF blev rapporteret som en bivirkning af Herlev Hospital, er der i alt rapporteret 84 ukendte alvorlige bivirkninger på 69 patienter og ca. 190 alvorlige kendte bivirkninger på ca. 130 patienter. Derudover er der indrapporteret ca. 1.750 ikke alvorlige kendte bivirkninger på omkring 1.500 patienter og ca. 250 ikke alvorlige ukendte bivirkninger på ca. 160 patienter⁷⁶.

For så vidt angår spørgsmålet om symptomer eller tegn, der kunne have tydet på NSF, er den primære relevante periode fra 1997-1998 og frem til genindførelsen af kontraindikationen i februar 2007. Det er i årene 1997 og 1998, hvor Lægemiddelstyrelsen og en del andre landes lægemiddelmyndigheder på anmodning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen godkendte ansøgninger om fjernelse af kontraindikationen vedrørende nyrepatienter.

I Tyskland godkendtes fjernelsen med en tilknyttet dosisbegrænsning på 0,1 mmol/kg legemsvægt, og i Spanien blev fjernelsen godkendt med en anbefalet dosis til nyrepatienter på 0,1 mmol/kg legemsvægt. I Frankrig ses dosisudvidelsen generelt ikke at være tilladt, hvorfor 0,1 mmol/kg legemsvægt er den godkendte dosis. I Storbritannien er der ligeledes betingelser for godkendelsen, idet der ved nyrepatienter skal gå mindst 7 dage, inden ny administration af stoffet kan ske, og dosis ved whole body er begrænset til 0,1 mmol/kg legemsvægt. En tilnærmelsesvis tilsvarende godkendelse eksisterer i Holland. Status på godkendelserne i de enkelte lande er gengivet i PSUR'erne.⁷⁷

Nedenfor er de for redegørelsen relevante PSUR'er før 30. marts 2006 og deres referencer til nyrepatienter, særlige bivirkninger for nyrepatienter eller andre særlige forhold ved Omniscan gennemgået.

I PSUR nr. 2 (data lock point 1. februar 1997), det vil sige inden kontraindikationen blev ophævet i Danmark, er følgende anført:

"As Omniscan is contraindicated in patients with impaired renal function (GFR < 30 ml/min), the effect of Omniscan in patients in various stages of impaired renal function has been evaluated in five clinical studies. The documentation from these studies will be submitted in the near future as an application for a

⁷⁶ Antallet af patienter er ca. angivet, da det varierer i tabeller og PSUR'er, hvorvidt der medregnes bivirkningsindberetninger fra perioden med clinical trials samt bivirkninger omtalt i videnskabelige artikler.

⁷⁷ GE Healthcare notat af 20. februar 2009: Omniscan: Summary of information for variation to delete contraindication for impaired renal function, j.nr. 1121-874/2008.

type II variation to the marketing authorisation in order to delete the contraindication.

The results from these five clinical trials show that Omniscan in standard clinical dose (0.1 mmol/kg) is a safe and well tolerated contrast medium in patients with moderately or severely reduced renal function. The elimination of the product is delayed (inversely proportional to GFR), but Omniscan is dialysable and its pharmacokinetic properties are not otherwise altered in this group of patients. No signs of nephrotoxicity were observed."

Der henvises i nævnte PSUR også til et studie af Prince et al.⁷⁸, på baggrund af hvilket indehaveren af markedsføringstilladelsen anfører:

"Prince et al. [...] have published nephrotoxicity data after MRI examinations with high doses (0.2 to 0.4 mmol/kg) of three gadolinium based MR contrast media, 67 patients having received gadodiamide. None of the patients had any clinically significant change in renal function or evidence of nephrotoxicity after the gadolinium-based contrast media. Some of the patients (37 of the patients who received gadodiamide) also received iodinated X-ray contrast media. In these patients there was a significant increase in serum creatinine after the iodinated contrast media compared with a negligible change after gadolinium-based media (p<0.02). Of the 37 patients who received gadodiamide, 17 had preexisting renal insufficiency. This subgroup of patients had an even larger increase in serum creatinine after iodinated contrast media whereas the change after gadodiamide was still negligible. In the total subgroup of patients with preexisting renal insufficiency (17 patients receiving gadodiamide and 14 patients receiving other gadolinium-based MR contrast media) the frequency of contrast-induced renal failure was 29 % after iodinated contrast media and 0 % after gadolinium-based contrast media."

Denne PSUR gennemgik således indehaveren af markedsføringstilladelsens vurdering af dokumentationen for at fjerne kontraindikationen - før den egentlige ansøgning om fjernelsen blev indgivet til Lægemiddelstyrelsen, og det anføres specifikt, at dokumentationen vedrører en dosis på 0,1 mmol/kg legemsvægt.

I PSUR'erne frem til 2003 var der ingen specifikke henvisninger, der kunne have givet Lægemiddelstyrelsen anledning til at vurdere, at der muligvis forelå et problem med hensyn til brugen af Omniscan til nyrepatienter.

I PSUR nr. 15 (data lock point 1. august 2003) er det anført:

"However, there is published evidence in single patients that Omniscan may have adversely affected kidney function and cause renal failure as reported in previous PSUR. Adverse reactions in patients with renal impairment are closely followed".

På dette tidspunkt overvågede indehaveren af markedsføringstilladelsen således i særdeleshed bivirkninger for nyrepatienter.

⁷⁸ Prince et al. (1996) Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast; JMRI 1996; 1:162-166

I den efterfølgende PSUR nr. 16 (data lock 31. januar 2004) anføres det af indehaveren af markedsføringstilladelsen:

"Worsening of renal function after Omniscan has been under scrutiny during the last years. At data lock point 31 January 2004, the Global Pharmacovigilance Database included 22 reports about any kind of impaired renal function like acute or chronic renal failure, renal impairment or increased blood creatinine. Four of these were published in scientific literature.

[...]

None of the 22 cases can be regarded as definitive. Relevant concomitant diseases, including impaired renal function, were present in most of the patients. The other reports indicated an inconsistent course of events or other causes like transplant rejection, dehydration or exposition to ibuprofen.

The frequency of reports has not increased over the past years. Related to the increased exposure of patients to Omniscan, it is felt that there is no need for continuation of the company's self-imposed intensified surveillance of kidney-related adverse drug reactions. Changes to the "undesirable effects" or "warnings and precautions" sections of the reference labelling document are not considered necessary."

Herefter blev der af indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke længere holdt særligt fokus på nyrepatienter.

I denne PSUR omtales også et studie af *Gibby et al.*⁷⁹ vedrørende "Retention of gadolinium in human bone tissue". Konklusionen herpå er:

"Gibby et al. (2004) compared Gd DTPA-BMA (gadodiamide, Omniscan) to Gd HP-DO3A (ProHance) with regard to retention of gadolinium in human bone tissue. The authors collected human bone tissue following administration of a standard clinical dose of gadolinium chelate (0.1 mmol per kg body weight) to patients undergoing hip joint replacement surgery. Besides the 10 patients in the Omniscan and the 8 patients in the ProHance group, respectively, there were 7 age-matched control patients without history of gadolinium chelate administration. Bone samples were collected fresh, placed in refrigeration, and subsequently frozen. Tissue digestion was performed using a microwave tissue digester and concentrated nitric acid. A method of tissue analysis was created for gadolinium using inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy (ICP-AES). The authors found a retention of $1.18 \pm 0.787 \mu\text{g}$ gadolinium per gram bone for Omniscan and $0.466 \pm 0.367 \mu\text{g}$ for ProHance, respectively, and concluded that Omniscan (Gd DTPA-BMA) left 2.5 times more gadolinium behind in bone than did ProHance (Gd HP-DO3A)."

Indehaveren af markedsføringstilladelsen kritiserer undersøgelsen, idet det anføres:

⁷⁹ *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.

"This study did not demonstrate there was free gadolinium in bone tissues of the study population because ICP-AES cannot discriminate between free gadolinium and gadolinium chelate, e.g. gadodiamide. Instead, the authors refer to transmetallation experiments at non-physiologic levels of divalent ions and a published animal experiment. Distinction between free gadolinium and gadodiamide is crucial as free gadolinium is regarded relatively toxic. Our opinion that the gadolinium detected in bone is an intact gadodiamide molecule is based upon a study by Cacheris et al (1990) which demonstrates no significant transmetallation with gadodiamide and a study by Normann et al. (2000) in which both serum and peritoneal dialysate samples from 27 renally impaired patients demonstrated no metabolism of chelator or transmetallation of gadodiamide. Unlike Gibby et al., Normann et al. did not just quantify gadolinium by ICP-AES, but used high-performance liquid chromatography to discriminate between free gadolinium and gadodiamide.

In conclusion, against the background of excellent tolerability of Omniscan in both human and animal experiments, the clinical relevans of the findings by Gibby et al. remains questionable."

I 2004 publicerede professor, dr.med. Henrik S. Thomsen en artikel vedrørende "Gadolinium based contrast media may be nephrotoxic even at approved doses"⁸⁰. Artiklen blev beskrevet i PSUR nr. 17 (data lock point 31. januar 2005). Det fremgår af abstraktet til denne publikation:

"It is generally believed that gadolinium-based contrast media are not nephrotoxic at the approved doses for MR (< 0.3 mmol/kg body weight). Recently a patient with diabetic nephropathy required dialysis because of anuria 6-7 days after MR angiography with 0.14 mmol/kg body weight gadolinium-DTPA-BMA to assess renal artery stenosis. [...] this case highlights that gadolinium-based contrast media can cause contrast medium-induced nephropathy even at doses below 0.2 mmol/kg body weights in patient with multiple risk factors."

Indehaveren af markedsføringstilladelsen finder ikke, at denne publikation bibringer væsentlige nye informationer ud over det, der fremgår af den oprindelige bivirkningsindberetning vedrørende den pågældende patient, som er medtaget i PSUR nr. 16 (data lock point 31. januar 2004).

Før januar 2006 er der ikke etableret en mulig sammenhæng mellem Omniscan og NSF, og af denne grund er ingen af de listede bivirkninger i PSUR'erne i perioden frem til 31. januar 2006 angivet som NSF. Indehaveren af markedsføringstilladelsen kommunikerede, at der holdtes ekstra øje med nyrepatienter, men der synes ikke at være grundlag for, at disse blev behandlet anderledes end almindelige patienter, og fokus har hele tiden været på eventuel nyretoksitet. Yderligere er der i PSUR'erne referencer til transmetallation, men referencerne afvistes af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

⁸⁰ Thomsen (2004): Gadolinium based contrast media may be nephrotoxic even at approved doses, EUR Radiol (2004) 14:1654-1656.

Jeg har ved min gennemgang kunnet konstatere, at der imidlertid er 5 indberetninger, der i større eller mindre grad efterfølgende kan ses som indikation på NSF.

De indberettede symptomer er i de 4 tilfælde formentlig NSF, hvorimod en enkelt indberetning er sværere at vurdere, især grundet de sparsomme oplysninger i PSUR'erne.

Bivirkningsindberetningerne er kategoriseret i 16 forskellige systemorganklasser. En række af disse organklasser vil kunne være relevante i forhold til eventuelle symptomer på NSF, afhængig af hvor fremskreden sygdommen er på tidspunktet for bivirkningsindberetningen. To af disse systemorganklasser skønnes af Lægemiddelstyrelsen særlig relevante for en NSF-sammenhæng, henholdsvis "Skin and Subcutaneous Disorder" og "Musculoskeletal, Connective and Bone Disorder".

I "Skin and Subcutaneous Disorder"-klassen er der i perioden 5 rapporter vedrørende alvorlige, ikke listede bivirkninger, heraf 1 fra 2001 (Leucocytoclastic vasculitis), 3 fra 2002 (Cold Sweat henholdsvis Toxic Epidermal Necrolosys) og 1 fra 2003 (subcutaneous nodule).

I "Musculoskeletal, Connective and Bone Disorder"-klassen er der i perioden 2 rapporter om alvorlige, ikke listede bivirkninger på myalgia (muskelsmerte) fra henholdsvis 2002 og 2003.

En af bivirkningsrapporterne [redacted] diagnosticeres senere til NSF⁸¹, og for to andre rapporter [redacted] og [redacted] kan det ikke udelukkes, at der kunne have været tale om NSF. For sidstnævnte bemærkes det, at denne bivirkning blev klassificeret som panniculitis, men symptomerne kunne også tale for NSF. Patienten er efterfølgende afgået ved døden, og indberetningen er senere omklassificeret til NSF.

I forbindelse med den ekstraordinære PSUR fra juni 2006 (data lock point 15. maj 2006) gennemgik indehaveren af markedsføringstilladelsen alle de tidligere bivirkningsindrapporteringer. Indehaveren af markedsføringstilladelsen vurderede på det tidspunkt, at to af de tidligere bivirkningsindrapporteringer kunne være tilfælde af NSF.

Det drejer sig for det første om [redacted] der er indberettet med PSUR data lock 31. januar 2005 med overskriften "Lymphoedema, vasculitis" og er klassificeret som en alvorlig, ikke listet bivirkning. Denne bivirkning er kategoriseret

⁸¹ Det fremgår af PSUR nr. 20 (data lock 31. januar 2007), at indehaveren af markedsføringstilladelsen den 31. juli 2006 modtog supplerende information om denne patient, og at denne var diagnosticeret med NSF.

under "Vascular Disorders". Det bemærkes i omtalen af denne bivirkning, at det i den oprindelige PSUR er anført om patienten:

"Three months after the onset of symptoms, her skin was firm and her muscles were tight in both legs. She had no complaints of pain or tenderness."

Den anden indberetning, som tages op i den ekstraordinære PSUR i juni 2006, er [redacted] der er indberettet med PSUR data lock 31. januar 2006 og klassificeret som en ikke alvorlig, ikke listet bivirkning. Denne bivirkning er kategoriseret som "General disorders and administration site conditions" med reaktionerne "oedema periphetal, myalgia, pain of skin".

Indehaveren af markedsføringstilladelsen finder ikke de øvrige bivirkningsrapporter i perioden fra 1996-2006 at være relevante i relation til NSF.

Indberetningerne er alle klassificeret med fornøden videnskabelig begrundelse som kendte diagnosticerede lidelser.

Den første artikel, der kæder gadolinium (Omniscan) sammen med NSF, er fra januar 2006 (*Grobner et al.*⁸²). De i denne artikel omtalte bivirkningsindberetninger er ikke medtaget i PSUR'en med data lock 31. januar 2006, og artiklen er heller ikke omtalt i PSUR'en.

5.2.1.2 Periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter efter 1. februar 2006

På grundlag af bivirkningsindberetningerne fra Herlev Hospital og den safety alert, indehaveren af markedsføringstilladelsen udsendte den 9. maj 2006, anmodede Lægemiddelstyrelsen indehaveren af markedsføringstilladelsen om en ekstraordinær PSUR for perioden frem til 15. maj 2006. På tidspunktet for indlevering af PSUR'en havde indehaveren af markedsføringstilladelsen kendskab til 26 indberetningerne om NSF. Dette tal var ved den sidste PSUR i den for nærværende undersøgelse relevante periode steget til over 300. På dette tidspunkt var i alt mere end 41 mio. patienter behandlet med Omniscan.

Det følger af den ekstraordinære PSUR (data lock point 15. maj 2006), at indehaveren af markedsføringstilladelsen blev opmærksom på artiklen fra *Grobner et al.* fra januar 2006⁸³ den 16. marts 2006. Det blev imidlertid ikke forfulgt nærmere, idet indehaveren af markedsføringstilladelsen troede, at det var Magnevist, der havde været anvendt.

⁸² *Grobner T.*: Gadolinium - A specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21: 1104-1108.

⁸³ *Grobner T.*: Gadolinium - A specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21: 1104-1108.

Den 12. april 2006 blev indehaveren af markedsføringstilladelsen imidlertid gjort opmærksom på, at det var Omniscan, der havde været anvendt. Denne oplysning kom fra indehaveren af markedsføringstilladelsen for Magnevist.

Dette følger af resuméet i den ekstraordinære PSUR:

"This periodic safety update report (PSUR) form Omniscan covers the periode 1 February 2006 - 15 May 2006. On 11 May 2006 the Danish Medicines agency requested a safety update as a consequence of a safety alert concerning Nephrogenic Fibrosing Dermopathy or Nephrogenic Systemic Fibrosis (NFD/NSF) issued by GE Healthcare on 9 May 2006.

...

To date the MAH is aware of 26 cases of NFD (coded to skin fibrosis) or NSF (coded to fibrosis), 16 of them serious. These cases originated from two hospitals located in Denmark (20 cases) and Austria (5 cases) over a four year period. Follow-up information received after data lock point led to confirmation of one NSF/NSF case originating from the United States of America.

Two other possible cases of NFD/NSF - one from Germany and one from Denmark - were identified by a thorough search of the Pharamcovigilance database. Both showed some consistent symptoms but the diagnosis NFD/NSF has not yest been established.

In close cooperation with both the FDA and the DMA, GE Healthcare decided to inform radiologists, nephrologists and dermatologists, directly through their professional societies, by a Dear Healthcare Professional letter. The letter will be sent out worldwide as soon as possible (intended to start in week 23), national authorities will be consulted in advance where required. Internal and external activities regarding causality are underway. The MAH concludes that patient protection requirements have been covered for the time being. Changes to reference labelling documents are considered premature."

Indehaveren af markedsføringstilladelsen referer også til en række "published safety studies" Cowper⁸⁴, Grobner⁸⁵ og Ergün⁸⁶ et al, men uden at kommentere herpå.

"Based on continous searches provided by ScienceDirect and NERAC Inc., we have identified two publications with new safety information on Omniscan.

Grobner (2006) has in a retrospective study presented nine patients with end stage renal disease who underwent MR angiography with Gd-DTPA which was in fact Gd-DTPA-BMA (Omniscan), cf. Chapter 3 and Section 6.5. Five of the nine patients developed skin symptoms indicating nephrogenic fibrosing

⁸⁴ Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy [NFD/NSF Website]. 2001-2006. Available at <http://www.icnfd.org>. Accessed 1 June 2006, jf. henvisningen i PSUR'en fra juni 2006 (data lock point 15. maj 2006).

⁸⁵ Grobner T. Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transplant, 2006 Apr; 21(4):1104-8. Advance Access publication 23 January 2006.

⁸⁶ Ergün I, Keven K, Uruc I, Ekmekci Y, Canbakan B, Erden I, Karatan O. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. Nephrol Dial Transplant, 2006 Mar;21(3):676-700.

dermopathy (NFD). The cases are included in the present PSUR, see section 6.5. The other four patients who did not develop NFD also had severely impaired renal function of similar etiology but did not have metabolic acidosis - pH was 7.39 ± 0.01 versus 7.29 ± 0.04 in the patients who developed NFD. Furthermore, the patients who did not have NFD had a mean actual bicarbonate value of 22.95 ± 0.58 mmol/L versus 19.5 ± 1.7 mmol/L in the affected patients. The author recommends to correct metabolic acidosis in end stage renal patients before MR imaging with Gd-based contrast agents.

Ergün et al. (2006) have retrospectively analysed 91 patients with stage 3 or 4 renal failure who underwent MR angiography with Gd-based contrast media (Omniscan, Magnevist, Dotarem). A dose of 0.2 mmol/kg was given intravenously to all patients. Eleven of the 91 patients, who had a median estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 33 mL/min/1.73m² developed acute renal failure (ARF), defined as an increase after Gd-contrast medium of at least 0.5 mg/dL in serum creatinine level over baseline (12.1 %). The median eGFR was lower in patients with ARF than in those who did not develop ARF. The risk factors for ARF were low baseline eGFR, older age, diabetic nephropathy and low baseline haemoglobin and albumin levels. Baseline eGFR and diabetic nephropathy were determined as independent risk factors.

Cowper (2006), coordinator of the International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR), discusses the publication by Grobner as follows:

"Interestingly, a group in Austria working along similar lines simultaneously published a report (ref 57) that the MRI angiographic contrast agent known as "Gadolinium" had been used in all NSF patients in their study group. Those patients who had renal disease and were also exposed to Gadolinium but did not develop NSF were not acidotic at the time of their studies (those who developed NSF were, in fact, acidotic). A comparison of medications revealed no single medication could account for the findings in all patients (including the use of angiotensin converting enzyme inhibitors).

Given these data, it would be most prudent to recommend that the use of Gadolinium be excluded to the greatest extent possible in patients with renal disease who are acidotic until this observation can be confirmed and clarified.

Alas, we are aware of at least one patient who did develop NSF, but had never received contrast. So, as attractive a hypothesis as this may be at this time, more work needs to be accomplished to fully explain NSF in all NSF patients."

Den samlede konklusion fra indehaveren af markedsføringstilladelsen er:

"The relation to benefits and risks of Omniscan remains favourable under the conditions that Omniscan is used in accordance with the approved indications and warning against use in patients with severely impaired renal function is followed."

Indehaveren af markedsføringstilladelsen henviser således til den allerede godkendte advarsel i produktresumét.

I de efterfølgende PSUR'er er oplyst mange nye tilfælde af konstateret NSF som bivirkning til Omniscan.

5.2.2 Bivirkningsindberetning fra 2003 fra Bispebjerg Hospital

Lægemiddelstyrelsen modtog indberetningen fra læge Lars Erik Bryld, Bispebjerg Hospital, Dermato-Venerologisk afd. D, den 28. februar 2003. Indehaveren af markedsføringstilladelsen modtog kopi af indberetningen fra Lægemiddelstyrelsen den 10. marts 2003.

Det fremgår af indberetningen, at bivirkningen beskrives som:

"Myalgier Arthralgier. Behandlet med prednisolon og imurel. Subcutane noduli. Fabrikant oplyser om lignende tilfælde (2002, [redacted]). Yderligere oplysninger KAS-Herlev, radiologisk afd."⁸⁷

PSUR nr. 15 (data lock point 31. juli 2003) beskriver denne bivirkningsindberetning således:

"Myalgia, subcutaneous nodule - [redacted] (Denmark)

A 55-year-old female patient received an unknown dose of Omniscan for an MRI examination of acquired renal cyst and to investigate procedural complications. The patient developed myalgia and arthralgia which were treated with prednisolone and azathioprine. She also developed a subcutaneous nodule. The patient had not yet recovered at the time of the report and had significant incapacity. No further information can be obtained.

Despite sparse information, a causal relationship with Omniscan has not been taken into consideration because immunosuppressive treatment of myalgia, arthralgia and the subcutaneous nodule may indicate an autoimmune disease. Change to the core SPC are not considered necessary".

PSUR nr. 17 (data lock point 31. januar 2005) følger op på den i PSUR nr. 15 omtalte patient:

"A follow-up report on case number [redacted] - previously reported with reactions myalgia, arthralgia and subcutaneous nodule - has provided important new information. This led to a recoding of the adverse reactions to 'renal insufficiency' and 'hypersensitivity' in this female patient with the concomitant disease impaired renal function need peritoneal dialysis."

Indehaveren af markedsføringstilladelsen når til den konklusion, at der er tale om en kendt alvorlig bivirkning i form af alvorlig allergisk reaktion samt en påvirkning af restnyrefunktionen.

Sagen blev anmeldt til Patientforsikringen⁸⁸, og Patientforsikringen anerkendte i juni 2003, at patienten var afgået ved døden som følge af en allergisk reaktion i forbindelse med brugen af Omniscan.

⁸⁷ Bivirkningsindberetning modtaget af Lægemiddelstyrelsen 28. februar 2003, rapportnr.: 20030349.

Det følger af Patientklagenævnets brev til afdødes søn:

"Patientforsikringen har vurderet, at den væsentlige forværring af Deres moders helbredstilstand i form af dels kraftig påvirkning af restnyrefunktionen og dels en meget alvorlig allergisk reaktion med væsentlige gener i form af blandt andet voldsomme muskel- og ledsmerter, kraftnedsættelse, hjertebanken, hårtab og kvalme med overvejende sandsynlighed er en følge af anvendelsen af kontraststoffet Omniscan 300 i forbindelse med en MR-angiogramundersøgelse den 8. januar 2002 på Københavns Amtssygehus i Herlev."⁸⁹

Patientforsikringen orienterede indehaveren af markedsføringstilladelsen, behandlingsstedet og ministeriet om afgørelsen.

Der foreligger ikke dokumentation for, at Lægemiddelstyrelsen skulle have modtaget underretning om denne bivirkningsindberetning fra Patientforsikringen allerede på det tidspunkt, hvor lægemiddelskaden anerkendes. Først i november 2003 indførtes en praksis, hvor Lægemiddelstyrelsen fik en orienterende kopi af de truffe afgørelser.

Der er heller ikke dokumentation for, at ministeriet skulle have orienteret Lægemiddelstyrelsen om udfaldet af den konkrete sag. Der er ligeledes ikke dokumentation for, at Patientforsikringen har fremsendt erstatningsopgørelser udarbejdet i sagen efter november 2003 til Lægemiddelstyrelsen.

Det var Patientforsikringens vurdering, at der var tale om en kendt og uundgåelig bivirkning - alvorlig allergisk reaktion ved lægemidlet, og at der ikke var tale om en defekt ved lægemidlet.

Denne sag er omtalt i patientforsikringens årsberetning 2004, side 82:

"1. Fastsættelse af varigt mén til patient med forudbestående lidelser (1984 loven)

En 55-årig kvinde med svært nedsat nyrefunktion fik, som forundersøgelse til en nyretransplantation, foretaget en MR-undersøgelse af bækkenkarrene. Ved undersøgelsen blev der anvendt kontraststoffet Omniscan 300. I umiddelbar tilslutning til undersøgelsen blev patienten alment dårlig med kraftig påvirkning af restnyrefunktionen, udslæt, hjertebanken, hårtab, oppustet mave, kvalme, balanceproblemer og muskelsmerter.

Patientforsikringen vurderede, at der var tale om en usædvanlig og alvorlig allergisk reaktion på det anvendte kontraststof og anerkendte sagen med henvisning til § 6 i lov om erstatning for lægemiddelskader.

⁸⁸ Patientforsikringen behandler krav om erstatning fra patienter, der er kommet til skade i den private eller offentlige del af det danske sundhedsvæsen, jf. lov om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet, LBKG 2009-01-21, nr. 24, § 19.

⁸⁹ Patientforsikringens brev af 12. juni 2003, jf. j.nr. 03-0112 og j.nr. 03-0018.

Knapt to år efter MR-undersøgelsen afgik patienten ved døden som følge af de skader, hun havde pådraget sig ved undersøgelsen. I de to år, der gik mellem skaden og dødsfaldet, havde patienten været plaget af muskelsvind i alle kroppens større muskelgrupper samt fiksering af arme og ben i mere eller mindre bøjet stilling. Endvidere havde hun haft ledforandringer, føleforstyrrelser, hudforandringer, nedsat syn, hårtab og hjerte problemer.

Patientforsikringen vurderede, at den méngrad, der kunne fastsættes som følge af generne efter patientskaden, oversteg erstatningsansvarslovens maksimum, og erstatningen blev derfor reduceret til dette. Godtgørelsen blev yderligere reduceret efter principperne om mellemkommende død, da patienten kun havde levet med generne efter patientskaden i kortere tid (03-0112)."

Der er ikke fundet dokumentation for, at årsrapporten skulle være sendt direkte til Lægemiddelstyrelsen.

Den omtalte patients bivirkningsindberetning blev modtaget af Lægemiddelstyrelsen den 30. marts 2006 som et af de 15 tilfælde, som Marckmann indsendte til Lægemiddelstyrelsen. Bivirkningsindberetningen blev ved denne lejlighed omklassificeret til at vedrøre et tilfælde af NSF.

Indberetningen blev videresendt til EMEA samme dag, som Lægemiddelstyrelsen modtog indberetningen, dvs. den 30. marts 2006.

Lægemiddelstyrelsen sendte den 7. april 2006 en meddelelse om formodede bivirkninger til indehaveren af markedsføringstilladelsen vedrørende de 15 bivirkningsindberetninger fra Herlev Hospital.

Den 17. juli 2007 reevaluerede indehaveren af markedsføringstilladelsen bivirkningsforløbet for den før omtalte patient⁹⁰:

"On 17-Jul-2007, the reaction terms were re-evaluated by the company. The majority of the symptoms are considered to be consistent with the nephrogenic systemic fibrosis (NSF), and the case has been recoded with NSF as a reaction, replacing 'hypersensitivity'. Most of the other symptoms have been coded as manifestations of NSF, except for 'renal failure', 'visual acuity reduced', 'amnesia' and 'depressed mood' which are additional reactions".

Bivirkningsindberetningen blev herefter listet som NSF.

5.2.3 Indberetninger af NSF fra Herlev Hospital

1. reservelæge Peter Marckmann fra nefrologisk afdeling på Herlev Hospital var den første i Danmark, der indberettede NSF i sammenhæng med Omnican.

⁹⁰ Periodic Safety Update Report nr. 21 (data lock point 31. januar 2008)

Den første telefoniske indberetning af bivirkningerne til Lægemiddelstyrelsen skete den 16. marts 2006, jf. telefonnotat som følge af Peter Marckmanns henvendelse:⁹¹

"Læge Peter Marckmann fra Herlevs Nefrologiske afdeling ringede den 16/3-2006 og anmeldte mistanke om sammenhæng mellem alvorlig bivirkning mellem røntgenkontrastvæsken Omniscan fra Amersham og Sclerodermi i patienter med nyresvigt. Afdelingen overvejer herefter ikke at anvende kontrastvæsken mere.

Han forklarede at de havde 17 patienter som de mistænkte for Scleroderma - omkring halvdelen på nuværende tidspunkt konfirmeret histologisk. De har selv undersøgt det et stykke tid og har et studie på vej - nær publikation. Har så ved fund af artikel i medline fået bestyrket deres mistanke:

Gadolinium - a specific trigger for development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephron Dial Transplant. 2006 Jan 23.

De vil gerne undersøge en række andre patienter for konfirmation, hvis det er muligt. Er lidt nervøse for hvordan kontakt til MAH vil påvirke deres muligheder for publikation.

De har endvidere hørt Århus hvor der ikke er et tilfælde, men de bruger mindre doser. RH bruger det ikke, og har ingen sager haft."

I forlængelse af telefonnotatet skrev Doris Stenver fra Lægemiddelstyrelsen samme dag følgende til Peter Marckmann:⁹²

"Som nævnt i telefonen i dag vil vi gerne hurtigst muligt have tilsendt indberetninger på de patienter, som har fået Omniscan, og hvor I mistænker en kausal sammenhæng mellem dette lægemiddel og scleroderma.

Proceduren er herefter, at Lægemiddelstyrelsen straks vil sende indberetningerne videre til indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis ansvar det er at vurdere rapporterne nærmere. På baggrund af dine oplysninger er der efter alt at dømme grundlag for en nærmere undersøgelse, herunder må det undersøges om der også i andre lande er rapporteret lignende tilfælde. Jeg kan forstå at der ligefrem er en database med patienter med lignende billede.

Vi vil også undersøge, om vi på et tidspunkt har fået en henvendelse fra Embedslægeinstitutionen."

Peter Marckmann præciserede senere samme dag over for Doris Stenver:⁹³

⁹¹ Telefonnotat vedrørende Peter Marckmanns telefoniske henvendelse til Lægemiddelstyrelsen den 16. marts 2006 fra Bjarke Naver til Ulla Ryhl-Nielsen, sendt den 7. april 2006, j.nr. 3202-1447.

⁹² E-mail 16. marts 2006 (13.58) fra Doris Stenver, Lægemiddelstyrelsen, til Peter Marckmann, Herlev Hospital, j.nr. 3202-1447.

⁹³ E-mail 16. marts 2006 (14:32) fra Peter Marckmann, Herlev Hospital, til Doris Stenver, Lægemiddelstyrelsen, j.nr. 3202-1447.

"Bare en præcisering - tilstanden ses tilsyneladende kun hos nyreinsufficente patienter og kaldes nefrogen fibroserende dermopati - de seneste uger ændret til nefrogen systemisk fibrose. Tilstanden er gennemgået i nyligt nummer af Seminars in Arthritis and Rheumatism [...]. Den minder kun på nogle punkter om sclerodermi, specielt mht hudforandringerne."

De 15 indberetninger blev modtaget i Lægemiddelstyrelsen den 30. marts 2006 og videresendt til indehaveren af markedsføringstilladelsen den 7. april 2006.

I begyndelsen af maj modtog Lægemiddelstyrelsen yderligere 5 bivirkningsindberetninger vedrørende patienter på Herlev Hospital.

Lægemiddelstyrelsen modtog den 10. maj 2006 flere Safety Alerts vedrørende Omniscan fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.

"On 22 March 2006 GE Healthcare was notified orally, without individual patient information, by a physician at the Radiology department of a hospital in Denmark that they had seen similar patients. Fifteen notifications (nine serious, six non-serious) arrived at the DMA on 30 March 2006 and on 19 April at GE Healthcare in Denmark. Follow-up information was obtained at the Nephrology department of the same hospital, and nine serious cases and one follow-up case were expeditely submitted on 4 May 2006."⁹⁴

Den 11. maj 2006 informerede Lægemiddelstyrelsen alle EU-medlemsstaterne om, at der var modtaget 20 sager om NSF i relation til brugen af Omniscan. Dette skete som en Non Urgent Information.

5.2.4 Yderligere bivirkningsindberetninger

Der blev den 8. april 2002 modtaget en indberetning vedrørende Omniscan, hvor bivirkningen var angivet som muskelsmerter.

Bivirkningsindberetning er indgivet af James Heaf, overlæge, dr. med, Medicinsk afd. B, Herlev Hospital. *Beskrivelse af bivirkningen(erne) - evt. behandling etc.:*

"Pt. er dialysepatient med i forvejen beskeden diurese på 4-600 ml dgl. Efter undersøgelsen oplevede pt. at diuresen faldt til 100 ml og er ikke siden steget. Samtidig udviklede blivende smerter i kvadriceps-muskulatur in prim sin."

Denne patients bivirkningsindberetning er ligeledes omtalt i PSUR nr. 13 (data lock point 1. august 2002):

*"Serious, unlisted reactions:
A 48-year old male patient [redacted] - underwent MR angiography using 0.3 mmol/kg (23 mmol) of Omniscan i.v. The patient was regularly undergoing dialysis and had a reduced diuresis (400-600 mL/day). On*

⁹⁴ Period Safety Update Report fra juni 2006 (data lock point 15. maj 2006), side 17

the next day, aggravated renal impairment with oliguria (100 mL/day) was noted. The diuresis had not improved at the time of the report, 3 months later. Simultaneously, the patient developed persisting muscular pain of the quadriceps muscles. The patient recovered with sequalae."

Sagen blev også anmeldt til Patientforsikringen i november 2002. Patientforsikringen afviste sagen, da patientens forskellige symptomer, herunder øresusen og forstoppelse, ikke fandtes at stamme fra Omniscan.

Denne sag er blandt de 5 sager, som blev indberettet forud for indberetningerne af 30. marts 2006, og den er senere omklassificeret til NSF.

5.2.5 Patientforsikringen

Som allerede redegjort for ovenfor i pkt. 5.2.2 er der ikke dokumentation for, at afgørelsen om tilkendelse af erstatning eller erstatningsopgørelserne vedrørende bivirkningsindberetningen foretaget i 2003, og som angives som et anafylaktisk chok, er meddelt til Lægemiddelstyrelsen forud for marts 2006 af Patientforsikringen. Ligeledes er der ikke fundet dokumentation for, at Patientforsikringens årsrapport, hvori denne sag er omtalt, skulle være fremsendt til Lægemiddelstyrelsen.

I forhold til patientforsikringen har jeg imidlertid fundet det relevant at fremhæve, at Patientforsikringen internt arbejder med den 1. september 2006 som skæringsdag for, hvornår skader som følge af Omniscan er lægemiddelskader henholdsvis brud på bedste læge/specialiststandard.

*"Vor interne skæringsdag for, hvornår lægerne burde have fattet at de ikke skulle bruge Omniscan på nyrepatienter eller patienter med nedsat leverfunktion, er den 1. september 2006. Skader før denne dato anses for lægemiddelskader, efter denne dato for brud på bedste specialiststandard. Af de 28 sager er EN sag muligvis brud på bedste specialiststandard, resten lægemiddelskader, som ministeriet hænger på."*⁹⁵

Dette ses imidlertid ikke kommunikeret til Lægemiddelstyrelsen før 21. august 2008.

Patientforsikringen har, som det fremgår af ovenstående, vurderet, at den 1. september 2006 burde alle specialister, der håndterer Omniscan, være bekendte med, at de ikke skulle anvende Omniscan til nyrepatienter. Enhver anvendelse af Omniscan til nyrepatienter efter denne dato vil derfor i udgangspunktet i Patientforsikringens øjne udgøre et brud på bedste specialiststandard⁹⁶.

⁹⁵ E-mail af 21. august 2008 fra Patientforsikringen, Karen-Inger Bast til Mogens Jørgensen, j.nr. 2008-16200-107.

⁹⁶ Jf. patientforsikringslovens § 2, Lovbekendtgørelse nr. 228 af 24. marts 1997 som senest ændret ved lov nr. 538 af 8. juni 2006.

Dette er på trods af, at Lægemiddelstyrelsen på selv samme tidspunkt i september 2006 i Bivirkningsrådet problematiserer, at lægerne holder op med at anvende Omniscan til nyrepatienter, når sammenhængen ifølge Lægemiddelstyrelsen ikke er dokumenteret, jf. nedenfor pkt. 5.4.4.

"Doris Stenver konstaterede, at det er et problem at radiologer allerede nu har meldt ud i faglige kredse, at man skal undgå brugen af Omniscan til denne patientgruppe, da man endnu kun har et signal, men ikke evidens for at der er en kausal sammenhæng. Derudover må vi endnu en gang konstatere at lægerne ikke har basalt kendskab til hvornår og hvordan bivirkninger indberettes."

Der er således uoverensstemmelse mellem Patientforsikringens og Lægemiddelstyrelsens vurdering af, i hvilken grad sandsynligheden for en sammenhæng mellem NSF og Omniscan er dokumenteret, og i særdeleshed hvad konsekvensen heraf bør være.

Min juridiske vurdering af forløbet fremgår af pkt. 6.1.3 nedenfor.

5.3 **Henvendelse fra Herlev Hospital til Embedslægeinstitutionen for Københavns Amt**

Embedslægeinstitutionen for Københavns Amt modtog den 12. september 2005 et brev fra Herlev Hospital⁹⁷ med oplysninger om 10 sygdomstilfælde af typen nefrogen fibroserende dermopati. Af henvendelsen fremgår:

"Om nefrogen fibroserende dermopati.

Med henvisning til Bkg. 2000-04-14 nr. 277, § 7 om ophobning af uforklarlige sygdomstilfælde finder Nefrologisk afdeling B, Amtssygehuset i Herlev anledning til at henlede opmærksomheden på 10 sygdomstilfælde blandt afdelingens dialysepatienter.

Alle 10 tilfælde er karakteriseret ved progredierende smerter og stivhed i extremitetsmuskulaturen og progredierende induration af huden, især på extremiteterne. Der er 7 tilfælde foretaget hudbiopsi, to svar foreligger endnu ikke, i de øvrige 5 tilfælde øget mængde kollagen og øget cellularitet med fibroblastlignende celler svt. cutis og subcutis foreneligt med nefrogen fibroserende dermopati.

[...]

Der er i litteraturen indenfor de sidste år beskrevet få hundrede tilfælde af sygdomsenheden nefrogen fibroserende dermopati. Årsagen (årsagerne?) er ukendt, og en virksom behandling findes ikke. Sygdomsenheden er afgrænset ved klinik, det histopatologiske billede og fraværet af positive serologiske fund.

⁹⁷ Brev fra Herlev Hospital til Embedslægeinstitutionen for Københavns Amt af 31. august 2005, j.nr. 08004725.

Vi finder det påfaldende, at der på en enkelt afdeling i løbet af 2-3 år ses 10 sygdomstilfælde, hvis klinik og (i 5 tilfælde) hudbiopsi svarer til fundene ved denne sjældne sygdomsændelse.⁹⁸

Den 15. september 2005 sendte Embedslægeinstitutionen henvendelsen videre til Sundhedsstyrelsens daværende enhed for kvalitet, overvågning og tilsyn med anmodning om, at sagen blev forelagt en sagkyndig til vurdering.

Sundhedsstyrelsen modtog henvendelsen den 19. september 2005 og indhentede efterfølgende udtalelse fra en sagkyndig rådgiver i intern medicin og en sagkyndig i nefrologi. De to udtalelser blev modtaget af Sundhedsstyrelsen, henholdsvis den 14. oktober 2005⁹⁹ og den 24. februar 2006¹⁰⁰.

Begge sagkyndige nåede frem til at anbefale, at problemet blev præsenteret for Dansk Nefrologisk Selskab, og at der ikke var grundlag for at konkludere, at de foreliggende sygdomstilfælde er infektiøse eller starten på en epidemi.

Indberetningen fra Herlev Hospital henviste til bekendtgørelse 277 af 14. april 2000, § 7, som imidlertid vedrører smitsomme sygdomme. Sundhedsstyrelsens undersøgelse fokuserede derfor på, om patienterne havde en infektion, og fokuserede ikke på andre mulige årsager til ophobningen af sygdomstilfælde.¹⁰¹

På baggrund af de sagkyndige udtalelser vurderede Sundhedsstyrelsen i brev af 9. marts 2006¹⁰², at de 10 beskrevne sygdomstilfælde svarede til sygdommen nefrogen fibroserende dermopati.

Sundhedsstyrelsen konkluderede, at de ophobede tilfælde på nefrologisk afdeling, Herlev Hospital, mest sandsynligt skyldtes en tilfældig ophobning kombineret med øget diagnostik af tilstanden grundet øget fokus på sygdommen.

Sundhedsstyrelsen anbefalede som de sagkyndige, at Herlev Hospital præsenterede de ophobede tilfælde for Dansk Nefrologisk Selskab.

⁹⁸ Brev fra Embedslægeinstitutionen, embedslæge Anne-Marie Plesner til Sundhedsstyrelsen af 15. september 2005, j.nr. 15-08-26/1.

⁹⁹ Brev af 11. oktober 2005 fra sagkyndig rådgiver i intern medicin overlæge, dr.med. Henrik Birgens til Sundhedsstyrelsen, Marianne Søborg Nielsen.

¹⁰⁰ Brev af 23. februar 2006 fra klinikchef, overlæge, dr.med. Bo Feldt-Rasmussen, Rigshospitalet, til Sundhedsstyrelsen, Marianne Søborg Nielsen.

¹⁰¹ Kontorchef Anne Mette Dons fra Sundhedsstyrelsen er citeret herfor i Dagens Medicin: Embedslæger og Sundhedsstyrelsen overså advarsler, den 18. april 2008.

¹⁰² Brev af 9. marts 2006 fra Sundhedsstyrelsen, Marianne Søborg Nielsen, til Embedslægeinstitutionen for Københavns Amt, j.nr. 0-703-11-300/1/MSN.

I den redegørelse, som Sundhedsstyrelsen udarbejdede omkring håndteringen af indberetningen til Embedslægeinstitutionen fra Herlev Hospital i 2005, anføres det blandt andet:

"Sundhedsstyrelsen kan endvidere oplyse, at det retrospektivt kan ses, i den opgørelse af patienter som Herlev fremsendte, at én patient ud af de ti havde modtaget kontrastmiddel."¹⁰³

Sundhedsstyrelsen fandt i øvrigt ikke anledning til yderligere opfølgning over for Embedslægeinstitutionen. Dette meddeltes Embedslægeinstitutionen den 9. marts 2006.

Der er ingen dokumentation for, at Sundhedsstyrelsen skulle have kontaktet Herlev Hospital efter modtagelsen af henvendelsen med henblik på at få uddybende information eller for at spørge til valget af hjemmel for henvendelsen.

Den konkrete henvendelse fra Herlev Hospital eller orientering herom ses ikke at være tilgået Lægemiddelstyrelsen eller ministeriet.

Min juridiske vurdering af forløbet fremgår af pkt. 6.2.1 nedenfor.

5.4 **Forløbet fra 2006 til februar 2007**

5.4.1 **Kontakt til indehaveren af markedsføringstilladelsen**

Forud for inberetningerne om NSF i forbindelse med Omniscan er den kontakt, som foreligger mellem indehaveren af markedsføringstilladelsen og Lægemiddelstyrelsen, af sædvanlig karakter som følge af en almindelig overvågning af et godkendt lægemiddel.

Lægemiddelstyrelsen fremsendte bivirkningsindberetningerne modtaget fra Herlev Hospital den 30. marts 2006 til indehaveren af markedsføringstilladelsen den 7. april 2006. Tilsyneladende blev indberetningerne først den 19. april 2006 modtaget af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Efterfølgende sendte indehaveren af markedsføringstilladelsen advarsel til Lægemiddelstyrelsen og tilsvarende myndigheder i hele verden om mulig bivirkning ved Omniscan i form af NSF, som blev modtaget den 10. maj 2006, se også ovenfor pkt. 5.2.3.

Derefter afholdtes et møde mellem Lægemiddelstyrelsen og indehaveren af markedsføringstilladelsen den 11. maj 2006. Lægemiddelstyrelsen anmodede i den forbindelse om en ekstraordinær PSUR og oplyste, at man ville offentliggøre oplysninger

¹⁰³ Brev af 17. april 2008 fra Sundhedsstyrelsen, Anne Mette Dons og Arne Scheel Thomsen, til Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, kontorchef Paul Schüder.

om sagen på hjemmesiden, og at indehaveren af markedsføringstilladelsen ville få lejlighed til at kommentere ordlyden inden offentliggørelsen. Lægemiddelstyrelsen forventede derudover, at indehaveren ville give relevante læger/hospitalsafdelinger den nødvendige information.

Den 26. maj 2006 informerede indehaveren af markedsføringstilladelsen Lægemiddelstyrelsen om, at man ville orientere alle sine kunder globalt om situationen i overensstemmelse med den meddelelse, der ville blive offentliggjort på styrelsens hjemmeside. Derefter fremsendtes den 31. maj 2006 udkast til et "Dear Healthcare Professional Letter". I forbindelse med fremsendelsen anførte indehaveren af markedsføringstilladelsen at:

*"[...]
However, he [Doctor Mills (FDA)] is anxious that we get the attached communication out this week so that he can justify FDA's not filing a safety advisory. He prefers that GE Healthcare take the lead on this issue but made it clear that we should begin this week.
Do you agree that GE Healthcare send out this or an essentially similar letter within the territory of the European Union, preferably in co-ordination with the other regions?"*

[...]"¹⁰⁴

Styrelsen godkendte i endelig form brevet den 1. juni 2006, men skrev samtidig til indehaveren af markedsføringstilladelsen:

*"Dear Dr. Lesley Smith
Thank you for the provided information.
The DDL [Dear Doctor Letter] is acceptable.*

Concerning the approval in other EU member states:

The correct procedure will be that you contact every other national authority to inform them of the intended posting of a DDL, in line with with your initiative some weeks ago, where you forwarded letters to all national regulatory authorities. this safety issue has not yet been discussed formally at the level of the EU, and has not (yet) been agreed at this level, that Danish Medicines Agency should act on behalf of the other MSs. But as I have explained on an earleier occasion, this could be the case in the near future, as we very often in the PHVWP choose such an arrangement - to appoint a rapporteur - when dealing with nationally authorised products.

I trust this information is helpful."¹⁰⁵

I juni 2006 indleverede indehaveren af markedsføringstilladelsen den ekstraordinære PSUR som følge af bivirkningsindberetningerne.

¹⁰⁴ E-mail af 31. maj 2006 fra Burkhard Roessink (GE Healthcare) til Doris Stenver, j.nr. 3200-1820

¹⁰⁵ E-mail af 1. juni 2006 fra Doris Stenver til Lesley Smith, j.nr. 3200-1820

Den 3. august 2006¹⁰⁶ bad Lægemiddelstyrelsen indehaveren af markedsføringstilladelsen om at udsende en orientering til samtlige relevante læger vedrørende den foreliggende problemstilling - et "Dear Healthcare Professional Letter". Dette brev er i hovedsagen identisk med det udkast, der blev godkendt den 1. juni 2006. Brevet er dateret 4. august 2006 og udsendtes den 7. august 2006 til 300 radiologer og 115 nefrologer.

Brevet så ud som følger:

¹⁰⁶ Dette fremgår blandt andet af e-mail af 3. august 2006 (14:12) fra Doris Stenver til Henrik Videbæk.



GE Healthcare

Nycoveien 1-2
P.O. Box 4220 Nydalen
NO-0401 Oslo
Norway

Tel +47 23 18 50 50
Fax +47 23 18 60 00

August 04, 2006

Dear Healthcare Professional,

GE Healthcare¹ and The Danish Medicines Agency would like to inform you of an issue that has come to our attention. Two European hospitals² have reported twenty-five cases of a rare disease called Nephrogenic Fibrosing Dermopathy or Nephrogenic Systemic Fibrosis (NFD/NSF) after the administration of Omniscan™ (gadodiamide), a gadolinium-based MRI contrast agent. The reactions have occurred over a period of four years.

NFD/NSF is a rare condition which according to available information has only been observed in patients with chronic, severely impaired renal function. At present there is no evidence that other patient groups are at risk of developing this disease. NFD/NSF leads to increased formation of connective tissue in the skin which then becomes thickened, coarse and hard sometimes leading to contractures.

GE Healthcare is working with the reporting hospitals and experts in the field to conduct a thorough investigation of these cases. This investigation is performed in close collaboration with the US Food and Drug Administration, the Danish Medicines Agency and other EU Regulatory Authorities, who are making further inquiries about the occurrence of this disease after the administration of all gadolinium-based MRI contrast media. To date, a causal relationship between NFD/NSF and these agents has not been established.

Omniscan is marketed in many countries world-wide and was first approved in 1993. It is estimated that about 5 million patients are administered Omniscan each year, and that a total of about 30 million patients have been administered Omniscan since its introduction to the market.

As more information becomes available GE Healthcare and The Danish Medicines Agency will provide updates on the GE Healthcare web site [<http://www.omniscan-news.com/letter.shtml>]³ and the agency website [www.laegemiddelstyrelsen.dk]. GE Healthcare Medical and Professional Services at +44 1494 542612 can also be contacted for more information.

All health care professionals are advised to report potential similar cases to The Danish Medicines Agency.

Sincerely,

Hugo Flaten, MD
Vice President Global Pharmacovigilance
GE Healthcare

Contact details for The Danish Medicines Agency
Dr. Doris Stenver, The Danish Medicines Agency, Axel Heides gade 1, DK-2300 København S; tel +4488 9247

¹ The marketing authorization holder for Omniscan®

² In Denmark (20 cases) and Austria (5 cases)

³ Information can also be located at (<http://www.icnldr.org>), which includes a registry of recorded NFD / NSF cases and on the FDA website www.fda.gov/cder/drug/infopage/qccq

Den 23. oktober 2006 indsendte indehaveren af markedsføringstilladelsen forslag til tilføjelse til afsnittet om "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" i alle gadoliniumholdige kontrastmidlers produktresumé:

"Cases of Nephrogenic Fibrosing Dermopathy/Nephrogenic Systemic Fibrosis (NFD/NSF) have been reported in association with the use of gadolinium-based contrast agents in patients with severe renal impairment. Gadolinium-based contrast agents should be used cautiously in patients with severe renal impairment (eGFR<15-20ml/min) only if the benefit clearly outweigh the risk."

Denne tilføjelse var indehaveren af markedsføringstilladelsen imidlertid kun indstillet på at indføre, hvis det ligeledes blev pålagt at indsætte en lignende advarsel for alle andre kontrastmidler indeholdende gadolinium.

Der afholdtes også et yderligere møde med indehaveren af markedsføringstilladelsen vedrørende sagen den 11. september 2006.

5.4.2 **Lægemiddelstyrelsens kommunikation vedrørende mistanke om NSF-bivirkninger**

Den 29. maj 2006 valgte Lægemiddelstyrelsen at komme med følgende advarsel vedrørende Omniscan på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

"Undersøgelse af sikkerheden ved MR-kontrastmidlet Omniscan®
Lægemiddelstyrelsen har besluttet at undersøge sikkerheden ved anvendelse af MR-kontrastmidlet Omniscan®, der indeholder gadolinium. Det sker efter, at læger i Danmark har rejst mistanke om, at Omniscan® kan forårsage bivirkninger, som man ikke hidtil har været opmærksom på.

De mistænkte bivirkninger er tiltagende dannelse af bindevæv i huden, der fortykkes og bliver ru og hård. Tilstanden, der betegnes 'nefrogen fibroserende dermati' eller 'nefrogen systemisk fibrose', er kun observeret hos patienter med en betydelig nedsat nyrefunktion.

Lægemiddelstyrelsen har kendskab til i alt 20 danske patienter samt 5 patienter i Østrig, der har oplevet den mistænkte bivirkning. På verdensplan er der registreret ca. 200 tilfælde, hvoraf de fleste er registreret i USA.

Det er ikke dokumenteret, at hudforandringerne skyldes Omniscan®, men bivirkningsrapporterne udløser behov for yderligere undersøgelser. Disse vil blive foretaget i tæt samarbejde med firmaet, der markedsfører Omniscan®, med de læger der har rejst mistanken samt med de øvrige myndigheder i EU.

Lægemiddelstyrelsen har sendt forespørgsel til myndighederne i EU for at få oplyst, om disse har registreret lignende tilfælde. Forespørgslen gælder alle kontrastmidler, der indeholder gadolinium. Dette sikkerhedsspørgsmål vil senere i år blive behandlet i EU's bivirkningskomité (Pharmacovigilance Working Party).

Omniscan® markedsføres i hele EU samt i en række lande uden for EU. Det har været på markedet siden begyndelsen af 90'erne. Det anslås, at ca. 5 millioner

patienter undersøges med kontrastmidlet hvert år, og at i alt ca. 30 millioner patienter er blevet undersøgt med kontrastmidlet siden det blev markedsført. I Danmark bliver ca. 17.500 patienter undersøgt med kontrastmidlet hvert år. Ca. 400 patienter med betydelig nedsat nyrefunktion er blevet undersøgt siden januar 2002. Heraf er der observeret 20 tilfælde af 'nefrogen fibroserende dermopati.

Lægemiddelstyrelsen informerer løbende, når der kommer nye oplysninger i sagen."

Forud herfor havde der været interne diskussioner i Lægemiddelstyrelsen af, hvorvidt der overhovedet skulle kommunikeres til offentligheden via styrelsens hjemmeside.

Af intern korrespondance fra Lægemiddelstyrelsen mellem Steffen Thirstrup og Doris Stenver henholdsvis den 24. maj 2006 og 25.-26. maj 2006 følger det:

"Som sagt ved møde i sikkerhedskomiteen (hvor du havde ferie), så er dette jo en meget lille sag og mit [Steffen Thirstrup] daværende forbehold mod at gøre noget var bl.a. begrundet i ønsket om ikke at lave en meget stor storm i et meget lille glas vand. Det er selvfølgelig meget vigtigt, at vi får set på disse sager og den mulige årsagssammenhæng, og når FDA nu ønsker at lægge noget ud offentligt, så må vi selvsagt følge trop - og gerne være et par timer før dem, da det nu mest er os der har set problemet..."¹⁰⁷

"Men når vi vælger at kommunikere om sagen på mandag, er det efter min [Doris Stenver] opfattelse ikke fordi FDA har tænkt sig at gøre det samme. Det er derimod - efter min opfattelse - en ren rutinemæssig opgave at kommunikere til offentligheden, at vi nu igen-igen har identificeret et muligt sikkerhedsproblem, og at vi har indledt nærmere undersøgelser heraf. Det har for mig at se kun mindre betydning, at der er tale om sjældne bivirkninger og om et hospitalsforbeholdt lægemiddel. Det afgørende må være, at lægemidlet havner i patienter, og at der tilsyneladende er ny viden på vej om sikkerhedsprofilen. Herunder har det signalværdi over for lægerne, at der faktisk kommer noget ud af at indberette bivirkninger. [...]"

"Jeg [Steffen Thirstrup] er egentlig ikke uenig med dig i, at LMS skal være åbne og proaktive og kommunikere når vi har identificeret mulige sikkerhedsproblemer. Omvendt skal vi også huske at vi er en faglig styrelse og vores vurderinger og udmeldinger skal bygge på et så godt fagligt fundament som overhovedet muligt - der skulle vi gerne adskille os fra medierne/pressen, der, som du ganske rigtigt skriver, alene ser på vores udmeldinger fra et nyheds/sensations kriterium. Derfor vil der efter min opfattelse være sager - som måske denne - hvor vi (eller er det i dette tilfælde rent faktisk ikke andres fortjeneste?) har identificeret mulige sikkerhedsproblemer, som selvfølgelig skal afklares, men som vi måske burde have bedre afklaret inden vi kommer med en udmelding. Tidlig udmelding giver let sensation, og så er vi jo ikke bedre end pressen - men det er selvfølgelig en smagssag hvor langt man vil drive det."¹⁰⁸

¹⁰⁷ E-mail-korrespondance af 24. maj 2006 mellem Doris Stenver og Steffen Thirstrup, j.nr. 3200-157/2007.

¹⁰⁸ E-mail-korrespondance af 26. maj 2006 mellem Doris Stenver og Steffen Thirstrup, j.nr. 3200-157/2007

Den 8. juni 2006 vælger US Food and Drug Administration (FDA) - den relevante amerikanske myndighed - at offentliggøre en advarsel. Efterfølgende skriver FDA til Lægemiddelstyrelsen vedrørende FDA's kommunikation til offentligheden:

"...We are providing comments and clinical care recommendations based on the following:

1) We think that there is a possible causal relationship between gadolinium-containing contrast and the development of NSF/NFD, a potentially life threatening condition due to following factors:

A) We have only seen NSF/NFD to date when we have two coincident conditions:

i. Renal failure

ii. Gadolinium-containing contrast administration

B) There appears to be a dose relationship as only patients with MRA which uses higher doses of gadolinium and repeated MRI within a short period of time have so far been reported to develop the condition.

2) If there is a relationship between a risk factor and the development of a condition, it is generally accepted that minimizing the exposure to that risk factor is advisable.

Therefore, eliminating exposure to gadolinium in the population of renal failure patients or minimizing their exposure through early dialysis appears to be a prudent recommendation.

Clearly, it remains to be seen if there is a causal relationship between gadolinium exposure and the development of NSF/NFD in renal failure patients. We have chosen to err on the side of caution. If we can prevent some patients from developing NSF/NFD, we feel we have done a good thing. If we are wrong, and gadolinium does not cause NSF/NFD, then we may have caused some patients to undergo unnecessary dialysis treatment. Hopefully, most patients, physicians and other experts in the field would agree that this is an acceptable cost given our current state of limited understanding of NSF/NFD."

Den 3. august 2006 modtog Lægemiddelstyrelsen to uafhængige henvendelser fra læger vedrørende kommunikationen omkring Omniscan.

På baggrund af et indslag i radioavisen vedrørende potentiel invaliderende interaktion mellem nyresygdom og et kontraststof rettede overlæge på røntgenafdelingen på Rigshospitalet henvendelse til Lægemiddelstyrelsen med henblik på at få afklaret, hvilket stof dette drejede sig om¹⁰⁹.

Samtidig rettede specialeansvarlig overlæge med apparaturansvar for MR-scannere på Klinik for Radiologi og Nuklearmedicin på Sydvestjysk Sygehus henvendelse til Lægemiddelstyrelsen og gjorde opmærksom på, at han ikke var blevet gjort bekendt

¹⁰⁹ E-mail af 3. august fra Claus V. Jensen, overlæge på røntgenafdelingen, Rigshospitalet, til Lægemiddelstyrelsen. Doris Stenver besvarer Claus V. Jensens henvendelse senere samme dag, j.nr. 3202-1576.

med en eventuel fare ved Omnican, på trods af at det af en pressemeddelelse fremgik, at alle relevante parter var gjort opmærksom herpå. Der spørges blandt andet fra Sydvestjysk Sygehus om følgende:

"Er jeg og alle andre læger på landets sygehus forpligtede til at kontrollere om der på lægemiddelstyrelsens hjemmeside foreligger oplysninger omkring mulige problemer, der skal reageres på her og nu?"

For mig at se burde Lægemiddelstyrelsen have udsendt almindeligt brev - minimum ét pr. radiologisk afdeling - vedrørende denne nu aktuelle problemstilling. Vi er endnu en gang mindre oplyste end patienterne grundet manglende information fra myndighedernes side"¹¹⁰

Lægemiddelstyrelsen svarer samme dag, den 3. august 2006, herpå, og i svaret anføres:

"Vi er fuldt ud klar over, at information på hjemmesider ikke uden videre kommer til alle relevante parters kendskab, men det er den mulighed vi har. Heldigvis abonnerer mange på nyheder fra vores hjemmeside, herunder mange journalister. Medierne udviste imidlertid kun ganske lidt interesse for sagen denne gang. [...]"

Vi udsender aldrig breve til lægerne, idet vi ikke har ressourcer til dette. Derimod pålægger vi firmaet at gøre dette. I det konkrete tilfælde havde både vi og firmaet, fra lægerne på Herlev Amtssygehus, fået det indtryk, at oplysninger om mulige bivirkninger til Omnican ved brug hos nyrepatienter, var udbredt til de respektive faglige miljøer. Derfor har Lægemiddelstyrelsen ikke insisteret på, at firmaet skulle udsende et lægebrev.

Men det sker nu. Jeg har i dag anmodet firmaet om at udsende brev asap. Der foreligger et tekstforslag, så det skulle kunne ske hurtigt."¹¹¹

Først herefter blev indehaveren af markedsføringstilladelsen pålagt at udsende et såkaldt "Dear Healthcare Professional Letter", der orienterer lægerne om den potentielle fare ved Omnican. Dette brev er dateret 4. august 2006 og udsendes den 7. august 2006 til 300 radiologer og 115 nefrologer.

Det fulgte imidlertid af referatet fra mødet mellem Lægemiddelstyrelsen og GE Healthcare den 11. maj 2006:

"DMA expects that relevant physicians / hospital departments will be adequately informed"¹¹²

¹¹⁰ E-mail af 3. august 2006 fra overlæge Henrik Videbæk, Sydvestjysk Sygehus, til Doris Stenver, Lægemiddelstyrelsen, j.nr. 3202-1576.

¹¹¹ E-mail af 3. august 2006 fra Doris Stenver, Lægemiddelstyrelsen, til overlæge Henrik Videbæk, j.nr. 3202-1576.

¹¹² J. nr. 1121-687.

Yderligere fremgår det, at indehaveren af markedsføringstilladelsen den 26. maj 2006 informerede Lægemiddelstyrelsen om, at man ville orientere alle sine kunder globalt om situationen i overensstemmelse med den meddelelse, der ville blive offentliggjort på styrelsens hjemmeside. Derefter fremsendtes den 31. maj 2006 udkast til et "Dear Healthcare Professional Letter". I forbindelse med fremsendelsen anførte indehaveren af markedsføringstilladelsen at:

*"[...]
However, he [Doctor Mills (FDA)] is anxious that we get the attached communication out this week so that he can justify FDA's not filing a safety advisory. He prefers that GE Healthcare take the lead on this issue but made it clear that we should begin this week.
Do you agree that GE Healthcare send out this or an essentially similar letter within the territory of the European Union, preferably in co-ordination with the other regions?"*

[...]"¹¹³

Styrelsen godkendte i endelig form brevet den 1. juni 2006, men skrev samtidig til indehaveren af markedsføringstilladelsen:

*"Dear Dr. Lesley Smith
Thank you for the provided information.
The DDL [Dear Doctor Letter] is acceptable.*

Concerning the approval in other EU member states:

The correct procedure will be that you contact every other national authority to inform them of the intended posting of a DDL, in line with with your initiative some weeks ago, where you forwarded letters to all national regulatory authorities. this safety issue has not yet been discussed formally at the level of the EU, and has not (yet) been agreed at this level, that Danish Medicines Agency should act on behalf of the other MSs. But as I have explained on an earleier occasion, this could be the case in the near future, as we very often in the PHVWP choose such an arrangement - to appoint a rapporteur - when dealing with nationally authorised products.

I trust this information is helpful."¹¹⁴

Der foreligger imidlertid ikke dokumentation for, at dette brev blev udsendt. Formuleringen i e-mailen af 3. august 2006 omtalt ovenfor i dette pkt., hvori der refereres til et "tekstforslag", er også udtryk herfor.

Ministeren udtalte på samrådet den 23. april 2008¹¹⁵:

"Jeg synes, at man kan diskutere, om kommunikationsformen var den rette, da Lægemiddelstyrelsen advarede om mistanken om den meget alvorlige

¹¹³ E-mail af 31. maj 2006 fra Burkhard Roessink (GE Healthcare) til Doris Stenver, j.nr. 3200-1820

¹¹⁴ E-mail af 1. juni 2006 fra Doris Stenver til Lesley Smith, j.nr. 3200-1820

¹¹⁵ Udskrift af samrådet den 23. april 2008, j.nr. 2008-13009-656.

bivirkning NSF. Som nævnt kommunikerer advarsler ved, at styrelsen lægger en kort tekst herom på sit netsted.

Jeg anerkender at elektronisk kommunikation er fremtidens kommunikation, men i sager af så alvorlig karakter som denne, finder jeg, at vi for fremtiden må overveje en mere direkte kommunikationsform, hvis lignende situationer skulle opstå. F.eks. kunne det have været hensigtsmæssigt at supplere advarslen på netstedet med et godt gammeldags brev sendt direkte til samtlige sygehuse, relevante faglige selskaber eller sundhedspersoner. Og det vil jeg naturligvis tale med Lægemedelstyrelsen om."

Henrik S. Thomsen og Peter Marckmann rettede henvendelse til Lægemedelstyrelsen først den 25. august 2006 og Henrik S. Thomsen igen den 2. oktober 2006, hvor de opfordrede til, at der blev ageret, og at Lægemedelstyrelsen begrænsede registreringen af gadodiamid til kun at omfatte patienter, der har normalt serumkreatinin, dvs. normal nyrefunktion.¹¹⁶

Den 6. september 2006 forespurgte en MR-fysiker fra Århus Lægemedelstyrelsen, om man bør inkludere et spørgsmål om nyresygdom på MR-checklisten, som patienterne skal udfylde i forbindelse med MR-scanninger. Doris Stenver svarede, at Lægemedelstyrelsen i øjeblikket undersøger sikkerheden ved anvendelse af gadoliniumbaserede MR-kontraststoffer i forhold til NSF. Derudover tilføjer hun:¹¹⁷

"Men jeg understreger, at kausaliteten på nuværende tidspunkt ikke er dokumenteret, og at det ikke p.t. er kontraindiceret at bruge gadolinium til nyrepatienter.

Men det er naturligvis væsentligt, at de nyeste observationer om potentielle problemer hos nyrepatienter bliver medtaget i den risk/benefit vurdering, der går forud for beslutningen om, hvilken undersøgelse der skal foretages og med hvilket middel."

Selv om kontraindikationen blev genindført for Omniscan den 5. februar 2007, og de gadoliniumholdige kontraststoffer i løbet af 2007 blev opdelt i kategorier efter farlighed, svarede Lægemedelstyrelsen følgende i en e-mail den 13. februar 2008 vedrørende sammenhængen mellem gadoliniumbaserede MR-kontraststoffer og NSF:

"Det skal dog understreges, at der stadig ikke foreligger sikker dokumentation for, at der er en årsagssammenhæng mellem udsættelse for gadoliniumbaserede MR-kontrastmidler og udvikling af NSF.

[...]

¹¹⁶ Brev af 25. august 2006 fra 1. reservelæge, dr. med. Peter Marckmann og ledende overlæge, professor, dr.med. Henrik S. Thomsen til overlæge Doris Stenver, Lægemedelstyrelsen, og brev af 2. oktober 2006 fra ledende overlæge, professor, dr.med. Henrik S. Thomsen til overlæge Doris Stenver, Lægemedelstyrelsen, j.nr. 3202-1605.

¹¹⁷ E-mail af 6. september 2006 fra Doris Stenver, Lægemedelstyrelsen, til Søren Haack, MR Fysiker i Århus Amt, j.nr. 3202-1619.

det fremgår af artiklen "Nephrogenic Systemic Fibrosis: Suspected Causative Role of Gadodiamide Used for Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging" [se B.100.1.1.1.1], udgivet af American Society of Nephrology den 2. august 2006, at NSF er en ny, sjælden sygdom, der er opstået af ukendte årsager hos patienter med nyredefekt. Det fremgår af artiklen, at 13 patienter var blevet undersøgt med gadodiamide og havde fået NSF. Det konkluderes i artiklen, at lægernes observationer indikerer, at gadodiamide "plays a causative role in nephrogenic systemic fibrosis". Det er styrelsens vurdering, at denne artikel ikke tilstrækkeligt dokumenterer, at der er en sammenhæng mellem brug af Omniscan til patienter med nedsat nyrefunktion og udvikling af alvorlige hudsymptomer (NSF)".¹¹⁸

Min juridiske vurdering af dette forløb fremgår af pkt. 6.1.5.

5.4.3 EU's bivirkningskomité

Den 29. juni 2006 blev sagen for første gang diskuteret i EU's Bivirkningskomité. På det tidspunkt var der i EU kendskab til de 20 danske tilfælde samt de 5 tilfælde fra Østrig, som var publiceret i litteraturen. Der var endvidere kendskab til et register i USA, der indeholdt oplysninger om ca. 200 mulige tilfælde indsamlet på verdensplan. Som det anføres i Lægemiddelstyrelsens redegørelse vedrørende kontrastmidlet Omniscan, var en svaghed ved dette register, at der ikke på daværende tidspunkt forelå konsensus om, hvilke kriterier der skulle være opfyldt, for at man kunne bruge diagnosen NSF. Der var heller ikke i alle tilfælde sikre oplysninger om, hvilket gadoliniumholdigt kontrastmiddel patienterne havde fået, hvilken dosis der var anvendt, eller hvorvidt en patient eventuelt kunne have fået flere forskellige gadoliniumholdige kontrastmidler.

Myndighederne anså antallet af bivirkningsrapporter for at være meget lavt sammenholdt med oplysningerne om det samlede forbrug af Omniscan. Derudover hæftede myndighederne sig ved, at der kun var rapporter fra 2 nyremedicinske afdelinger i EU, trods udbredt anvendelse af Omniscan i hele EU.

Der var således på EU-plan på den ene side skepsis med hensyn til, om der var en sammenhæng mellem gadolinium og NSF, og på den anden side var der samtidig enighed om, at der var behov for en nærmere undersøgelse.¹¹⁹

Et umiddelbart forbud mod brugen af Omniscan forventedes af Lægemiddelstyrelsen at resultere i et større forbrug af andre gadoliniumholdige MR-kontrastmidler, der potentielt kunne være behæftet med samme eller måske enddog med højere risiko for alvorlige bivirkninger.

¹¹⁸ E-mail af 13. februar 2008 fra Morten Dahl Nielsen, Lægemiddelstyrelsen, til Emil Bier. Emne: Besvarelse af spørgsmål om gadoliniumprodukter.

¹¹⁹ Notat vedrørende vurdering af bivirkningsindberetninger om NSF efter brug af Omniscan fremsendt af Doris Stenver til Karsten Jørgensen ved e-mail af 7. marts 2008, j.nr. 1121-687.

Der var på EU-plan enighed om, at der ikke i juni 2006 var grundlag for et regulatorisk indgreb.

I forlængelse af mødet i Bivirkningskomitéen i juni 2006 blev der gennemført en undersøgelse af de respektive gadoliniumholdige kontrastmidler. Denne undersøgelse viste, at med undtagelse af nogle få bivirkningsindrapporteringer, hvor man mistænkte NSF for at være en bivirkning ved Magnevist, var der kun tale om brug af Omniscan.

Bivirkningskomitéen søgte herefter ekspertrådgivning med hensyn til, om de fysisk-kemiske egenskaber og eventuelle stabilitetsforhold ved gadolinium kunne forklare forekomsten af NSF.

Professor Henrik S. Thomsen blev herefter inviteret som ekspert til at give indlæg for Bivirkningskomitéen i januar 2007.

Bivirkningskomitéen havde, ud over de offentliggjorte studier af *Grobner et al.*¹²⁰ og *Marckmann et al.*¹²¹, kendskab til en på daværende tidspunkt endnu ikke offentliggjort retrospective case-control undersøgelse af *Broome et al.*¹²², der blandt 301 dialysepatienter eksponeret for gadodiamid fandt 12 tilfælde af NSF. Til sammenligning var der ingen tilfælde af NSF blandt 258 dialysepatienter, der ikke havde været eksponeret for gadodiamid. Risikoen var signifikant højere ved indgift af en dosis på 0,2 mmol/kg.

Bivirkningskomitéens fandt på dette tidspunkt, at der var etableret en klar sammenhæng mellem forekomst af NSF og brugen af det relativt mindre stabile gadoliniumholdige kontraststof, Omniscan. Bivirkningskomitéen fandt, at der forelå en plausibel bagvedliggende forklaring stykket sammen af hypoteserne om transmetallation, aflejring af gadolinium i huden og stimulering af bindevævsdannelse.

På dette grundlag traf Bivirkningskomitéen derfor i januar 2007 beslutning om at fraråde brug af Omniscan til patienter med nedsat nyrefunktion. Lægemiddelstyrelsen udsendte den 7. februar 2007 nye anbefalinger for brug af MR-kontrastmidler hos nyrepatienter, hvoraf det fremgår, at Omniscan er kontraindiceret til patienter med alvorligt nyresvigt (GFR < 30 ml/min/1,73m²) og heller ikke bør bruges til patienter, som har fået eller skal gennemgå levertransplantation med risiko for

¹²⁰ *Grobner T.* (2006): Gadolinium - A specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1104-1108.

¹²¹ *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.

¹²² *Broome et al.* (2007): Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned *AJR* 2007; 188:586-592.

påvirket nyrefunktion. Nyfødte og børn op til 1 år må kun efter nøje vurdering behandles med Omniscan, fordi nyrefunktionen ikke er fuldt udviklet. Det nye produktresumé for Omniscan var dateret 5. februar 2007.

Lægemiddelstyrelsen opfordrede i forbindelse med den nye anbefaling læger og patienter til at indberette mistænkelige bivirkninger efter brug af MR-kontrastmidlerne.

5.4.4 Bivirkningsrådet

Der er ikke dokumenteret omtale af Omniscan på andre bivirkningsrådsmøder end mødet i september 2006.

Lægemiddelstyrelsen v/Doris Stenver tilkendegav på dette møde, at det var problematisk, hvis man på det foreliggende grundlag frarådede brugen af Omniscan:

"Doris Stenver konstaterede, at det er et problem at radiologer allerede nu har meldt ud i faglige kredse, at man skal undgå brugen af Omniscan til denne patientgruppe, da man endnu kun har et signal, men ikke evidens for at der er en kausal sammenhæng. Derudover må vi endnu en gang konstatere at lægerne ikke har basalt kendskab til hvornår og hvordan bivirkninger indberettes.

Beth Lilja påpegede problemet med, at lægemidler anvendes på en patientgruppe det ikke er godkendt til, men der var bred enighed om at ville have været meget svært at undgå denne situation, da lægemidlet er godkendt til MR-skanning og man ikke har haft mistanke om at nyresvækkede patienter havde en særlig risikoprofil."¹²³

Ministeriet har som svar på spørgsmål 314¹²⁴ herom fra Folketingets Sundhedsudvalg i relation hertil svaret:

"Den i spørgsmålet nævnte udtalelse i Bivirkningsrådet udtrykker den generelle opfattelse, at fravalg af godkendte lægemidler, der har været anvendt på mange patienter igennem en lang årrække, bør ske med forsigtighed, så længe det er uafklaret, om balancen mellem fordele og risici er forrykket væsentligt i forhold til godkendelsestidspunktet.

I september 2006 verserede spørgsmålet om risici ved brug af Omniscan til nyrepatienter i EU's bivirkningskomité. På et møde i komitéen i juni 2006 var det den almindelige opfattelse, at det var meget lidt sandsynligt, at der var en sammenhæng mellem Omniscan/gadolinium og NSF.

Sammenholdt med Lægemiddelstyrelsens advarsel fra 29. maj 2006 om mistanken om, at der kunne være alvorlige bivirkninger i forbindelse med brug af Omniscan til nyrepatienter, og i lyset af den viden, vi har i dag, må det

¹²³ E-mail af 11. marts 2008 fra Doris Stenver, Lægemiddelstyrelsen, til Karsten Jørgensen, Lægemiddelstyrelsen. Emne: Referat fra møde i Bivirkningsrådet, j.nr. 1121-687.

¹²⁴ Spørgsmål 314 stillet den 10. april 2008 og besvaret den 16. april 2008.

medgives, at udtalelsen i Bivirkningsrådet, således som den er gengivet i referatet, fremstår som noget unuanceret"

Bivirkningsrådet ses herudover ikke at have været involveret i sagen.

5.4.5 **Skejby Sygehus, oktober 2006**

Holdningen på de danske nefrologiske og radiologiske afdelinger til spørgsmålet om en sammenhæng mellem Omniscan/gadoliniumholdige kontrastmidler og NSF var ikke ensartet.

Der blev afholdt en workshop på Skejby den 24. oktober 2006 vedrørende NSF-situationen i Vestdanmark. Efter afholdelsen af workshoppen publicerede Skejby Hospital den 31. oktober 2006 en artikel på sundhed.dk om "MR skanning med kontraststof til svært nyresyge patienter." Af denne artikel fremgår det blandt andet, hvilket også er citeret i Lægemiddelstyrelsens Redegørelse om kontrastmidlet Omniscan:

"Ændringen sker efter en dansk undersøgelse har rejst mulighed for, at nyrepatienter risikerer at blive ramt af den alvorlige sygdom Nefrogen Systemisk Fibrose (NSF), hvis de bliver udsat for kontraststoffer, som indeholder gadolinium, i forbindelse med MR skanninger."

[...]

"Danske radiologiske afdelinger, herunder den på Skejby Sygehus, tog konsekvensen af de nye oplysninger og lavede en ændring af praksis, bl.a. ved henvisning af svært nyreskadede patienter til andre modaliteter eller brug af alternative gadolinium-holdige kontraststoffer. Desuden er der foretaget undersøgelser hos en lang række lignende radiologiske MR centre og nefrologiske afdelinger, men det er dog påfaldende, at lignende tilfælde af NSF endnu ikke har kunnet dokumenteres ved andre danske sygehuse. Ved Skejby Sygehus har man i en årerække behandlet den samme patientgruppe som Herlev Sygehus med samme kontraststoffer uden at man har kunnet påvise ét eneste tilfælde af NSF. Dette forhold er et meget godt udgangspunkt for de videre undersøgelser med tanke på at finde årsagsforholdene ved NSF."

Lægerne på Skejby var således i oktober 2006 skeptiske over for den egentlige sammenhæng mellem gadoliniumholdige kontraststoffer (Omniscan) og NSF.

Den retrospektive undersøgelse, der efterfølgende blev iværksat på alle landets hospitaler, viste imidlertid for Skejby, at der også havde været mulige tilfælde af NSF på dette hospital. Undersøgelsen omtales nærmere under pkt. 5.5.1.

5.5 Forløbet fra februar 2007 til februar 2009

Efter EU's Bivirkningskomité havde truffet afgørelse om at fraråde brug af Omniscan til patienter med nedsat nyrefunktion, ændrede Lægemiddelstyrelsen den 5. februar 2007 produktinformationen for Omniscan i overensstemmelse hermed.

"Kontraindikationer

Overfølsomhed over for Omniscan. Gadodiamid er kontraindiceret til patienter med alvorlig nyresvigt (GFR <30 ml/min/1,73m²), og til patienter som har fået udført eller skal gennemgå levertransplantation..."

Den 7. februar 2007 udsendte Lægemiddelstyrelsen som anført ovenfor under pkt. 5.4.3 en advarsel vedrørende den ændrede kontraindikation:

"Ændrede anbefalinger - Omniscan

MR-kontrastmidlet Omniscan bør ikke bruges (er kontraindiceret) hos patienter med alvorlig nyresvigt (GFR <30 ml/min/1,72m²) eller hos patienter, som har fået - eller skal gennemgå - levertransplantation, med risiko for påvirket nyrefunktion. Nyfødte og børn op til 1 år må kun efter nøje vurdering behandles med Omniscan, fordi nyrefunktionen ikke er fuldt udviklet".

Samtidig med de nye anbefalinger gjorde Lægemiddelstyrelsen opmærksom på, at de sammen med myndighederne i EU samt indehaverne af markedsføringstilladelserne for de gadoliniumholdige MR-kontrastmidler fortsat ville overvåge bivirkninger ved disse lægemidler. Lægemiddelstyrelsen opfordrede i den forbindelse læger eller patienter til at indberette mistænkelige bivirkninger efter brug af MR-kontrastmidlerne.

Der afholdtes et yderligere møde i EU's bivirkningskomité den 19. - 21. februar 2007, hvor problemstillingen vedrørende Omniscan diskuteredes. Det blev vedtaget, at produktresuméet for Omniscan skulle tilføjes en advarsel om, at NSF var konstateret hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion.

I marts 2007 konstateredes NSF-tilfælde ved behandling med Magnevist. EU's bivirkningskomité besluttede på mødet 21. - 23. maj 2007 som en konsekvens heraf, at der skulle foretages en transmetallationundersøgelse, der sammenlignede de fysisk-kemiske egenskaber ved 6 gadoliniumholdige MR-kontrastmidler. Undersøgelsen bestyrkede blandt andet, at der også var sammenhæng mellem Magnevist og NSF.

På baggrund af den samlede viden, der var bragt til veje, besluttede EU's Bivirkningskomité på et møde 23. - 25. juni 2007, at produktresuméerne for de øvrige lineære, gadoliniumholdige MR-kontrastmidler, Multihance, Vasovist og Primovist, burde have tilføjet en kontraindikation vedrørende patienter med stærkt nedsat nyrefunktion.

Efterfølgende blev gadoliniumholdige kontrastmidler inddelt i 3 risikogrupper med hensyn til NSF, afhængig af farlighed. Omniscan blev sammen med Magnevist kategoriseret i gruppen "Høj risiko".

I februar 2008 blev en artikel af Peter Marckmann, Henrik Thomsen og Casper Rydahl offentliggjort i tidsskriftet *Investigative Radiology*¹²⁵. Heri gennemgik lægerne samtlige NSF-tilfælde fra Herlev og kom med den konklusion, at risikoen for, at svært nyresyge patienter udsat for gadodiamid udvikler NSF, var "uacceptabelt høj".

På baggrund af de tre danske lægers artikel om NSF bragte *Dagens Medicin* den 22. februar 2008 en omfattende artikel om Omniscan-sagen, hvor såvel Peter Marckmann og nyre- og NSF-patient Michael Madsen blev interviewet.

På baggrund af den i februar 2008 offentliggjorte artikel af lægerne Marckmann, Thomsen og Rydahl og omtalen af Omniscan-sagen i *Dagens Medicin* 22. februar 2008 bad Ministeren for Sundhed og Forebyggelse den 22. februar 2008 Lægemiddelstyrelsen om at udarbejde en redegørelse for Omniscan. Redegørelsen blev offentliggjort 27. marts 2008.

5.5.1 **Retrospektive undersøgelser 2008-2009**

Ministeren for Sundhed og Forebyggelse blev den 1. april 2008 stillet samrådsspørgsmål Q vedrørende Omniscan-sagen til drøftelse på samrådet den 23. april 2008. Dette afstedkom et ønske om at afklare, hvilke forhold der kan have haft betydning for forekomsten af NSF hos de enkelte patienter som følge af behandling med Omniscan, herunder hvorfor forekomsten er uens fordelt på landets sygehuse.

Ved brev af 9. april 2008 skrev Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse til samtlige regionsråd om sagen vedrørende Omniscan. I brevet opfordrede ministeriet til, at alle NSF-bivirkninger ved brug af Omniscan skulle indberettes, hvis dette ikke tidligere var sket. Endvidere anmodede ministeriet regionerne om at gøre alle berørte patienter og pårørende opmærksomme på muligheden for anmeldelse af eventuelt erstatningskrav til Patientforsikringen.

Samrådet den 23. april 2008 mundede ud i et brev af 27. maj 2008¹²⁶ fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse til samtlige regionsråd, hvor ministeriet anmoder regionsrådene om at indberette følgende oplysninger til Lægemiddelstyrelsen inden den 16. juni 2008:

¹²⁵ *Marckmann, Thomsen og Rydahl* (2008): High Prevalence of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Chronic Renal Failure Patients Exposed to Gadodiamide, a Gadolinium-Containing Magnetic Resonance Contrast Agent, *Investigative Radiology* 2008 (43); 2:141-144.

¹²⁶ J.nr. 2008-13009-633.

"Patienter i de enkelte regioner, som har fået konstateret NSF eller symptomer, som i dag med rimelig sikkerhed kan fastslås at være NSF, i forbindelse med behandling med ét eller flere af de ovenfor nævnte gadoliniumholdige kontrastmidler, angivet ved: Patients diagnose, tidspunkt(er) for indgivelse af kontrastmidlet i patienten, tidspunkt for konstatering af NSF-symptomer hos patienten.

Navnet/navnene på det eller de gadoliniumholdige kontrastmidler, som patienten blev behandlet med, og størrelsen af den eller de doser af det eller de gadoliniumholdige kontrastmidler, som de enkelte NSF-patienter blev behandlet med, det vil sige herunder oplysninger om kumulerede doser i forbindelse med gentagne behandlinger."

Flere af regionerne anførte efterfølgende over for Lægemiddelstyrelsen, at der var tale om et omfattende arbejde med at identificere NSF-patienter og udrede behandlingen af disse, og fristen for indberetning udsattes derfor til 1. oktober 2008.

Karsten Jørgensen, Lægemiddelstyrelsen, fremsendte den 16. september 2008 et notat til kontorchef i Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, Paul Schüder¹²⁷. Notatet vedrørte de fra regionerne indberettede NSF-tilfælde som følge af ministeriets anmodning i maj 2008. Lægemiddelstyrelsen anførte at have modtaget indberetninger om i alt 32 tilfælde af NSF, og Lægemiddelstyrelsen forventede ikke at modtage yderligere indberetninger. Vedrørende Skejby Hospital fremgår det:

"Herudover har Århus Universitetshospital, Skejby, oplyst, at hospitalet "har taget initiativ til undersøgelse af alle nyresyge patienter, der i perioden 1997-2007 har været undersøgt med et MR kontraststof." Studiet gennemføres ved en kombination af databasesøgninger og gennemgang af patientjournaler. Det forventes afsluttet ved årsskiftet, og til den tid vil der derfor eventuelt kunne foreligge yderligere relevante oplysninger."

Det fremgår af Lægemiddelstyrelsens notat af 16. september 2008, at der i alt er 32 tilfælde af NSF, og at differencen mellem dette antal og det i Lægemiddelstyrelsens egen redegørelse fra marts 2008 kan skyldes dubletter. Med hensyn til den geografiske fordeling viser regionernes indberetninger, ligesom de oprindelige bivirkningsindberetninger, at NSF primært er set på Herlev Hospital:

"25 af de 32 indberettede tilfælde er således fra Herlev Hospital. De resterende 7 indberetninger fordeler sig på Glostrup Hospital (2 tilfælde) samt Gentofte Hospital, Hillerød Hospital, Roskilde Sygehus¹²⁸, Skejby Sygehus og Holstebro Sygehus".

¹²⁷ Notat af 16. september 2008: Indberetninger fra regionerne om gadoliniumholdige kontrastmidler og NSF, j.nr. 1121-759.

¹²⁸ Det fremgår af en indberetning fra Region Sjælland, at patienten blev undersøgt på Herlev Hospital og først senere kom til Roskilde Sygehus.

Lægemiddelstyrelsen anfører blandt andet i den sammenhæng følgende vedrørende den anvendte dosis:

"For så vidt angår de 31 tilfælde, hvor dosis er oplyst, kan det konstateres, at alle patienter på nær én har fået en kumuleret dosis på mere end 20 ml, dvs. mere end normaldoseringen for en undersøgelse af en person på 100 kg eller derover. Det kan endvidere konstateres, at der også ved de enkelte undersøgelser i langt de fleste tilfælde er anvendt en dosering på mere end 20 ml.

Disse oplysninger skal ses i sammenhæng med, at der - som omtalt i Omniscanredegørelsen afsnit 5.2 - er påvist en statistisk signifikant sammenhæng mellem den kumulerede dosis af Omniscan og risikoen for at udvikle NSF."

Den 8. januar 2009 afholdt Lægemiddelstyrelsen et møde med Skejby Sygehus om nyopdagede NSF-tilfælde, og et notat herom sendes til Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse¹²⁹. Skejby-undersøgelsen omfatter 438 patienter, der er blevet MR-scannet på Skejby Sygehus. Ved gennemgang af patientjournalerne blev der identificeret 34 patienter, hvor der var tegn på, at der kunne være tale om NSF.

Skejby Sygehus afholdte den 13. januar 2009 et pressemøde om de foreløbige resultater af undersøgelse af nyresyge, som er blevet MR-scannet med kontraststof:

"I alt er 438 nyrepatienter i perioden 1996-2006 blevet MR-scannet på Skejby med gadolinium-holdige kontraststoffer. Ved omhyggelig gennemgang af diagnoser og journalnotater på disse patienter fra Nyremedicinsk Afdeling på Skejby samt Rheumatologisk Afdeling og Dermatologisk Afdeling på Århus Sygehus er der fundet 19 patienter, hvor der er mistanke om, at de kan have fået nefrogen systemisk fibrose efter MR-skanning. Hertil kommer 15 døde patienter, hvor undersøgelsen rejser mistanke om, at de kan have haft sygdommen."

Det fremgår af undersøgelsen på Skejby Sygehus, at et væsentlig større antal tilfælde af NSF er afdækket, end sygehuset umiddelbart havde kendskab til.

Efter Skejby Sygehus fremlagde deres undersøgelse den 8. januar 2009, besluttede ministeriet at iværksætte endnu en retrospektiv undersøgelse.

Den 4. februar 2009 sendte ministeriet en anmodning til samtlige regionsråd samt udvalgte privathospitaler og privatklinikker om at gennemføre en grundig undersøgelse af, om nyrepatienter, de havde MR-scannet - og i den forbindelse havde fået et gadoliniumholdigt kontrastmiddel - havde eller kunne have fået NSF.

Undersøgelsen skulle omfatte nyrepatienter, der havde fået et eller flere af lægemidlerne Omniscan, Magnevist, Multihance, Vasovist, Primovist, Dotarem,

¹²⁹ Notat af 8. januar 2009: NSF-tilfælde på Skejby Sygehus, j.nr. 1121-759.

Prohance og Gadovist i perioden 1997 til d.d. Skejby Sygehus udarbejdede en beskrivelse af, hvorledes de tilrettelagde patientundersøgelsen, som videregives til regionerne. Frist for indsendelse af resultaterne til Lægemiddelstyrelsen blev fastsat til 1. august 2009.

Der er i det foreliggende materiale ikke dokumentation for, i hvilket omfang Lægemiddelstyrelsen har ageret i perioden fra juni 2007 til den 22. februar 2008.

5.6 **Politisk involvering**

5.6.1 **Ministerens viden op til sagens start i marts 2006**

Overvejelserne om en sammenhæng mellem Omniscan og NSF begyndte den 16. marts 2006, da Peter Marckmann fra nyremedicinsk afdeling på Herlev Hospital telefonisk kontaktede Lægemiddelstyrelsen for at indberette 15 tilfælde af NSF.

Sagen blev for første gang offentligt kendt, da Nyhedsavisen den 28. oktober 2006 bragte artiklen "Kontraststof mistænkes for dødsfald".

Indenrigs- og Sundhedsminister Lars Løkke Rasmussen blev den 19. december 2006 stillet folketingsspørgsmålene 178-181 af Folketingets Sundhedsudvalg.

Der findes i det forelagte materiale ingen dokumentation for, at Lars Løkke Rasmussen var informeret om Omniscan-sagen før denne dato.

5.6.2 **Ministerens viden efter sagens start i marts 2006**

5.6.2.1 **Spørgsmål 178-181 fra Folketingets Sundhedsudvalg af den 9. februar 2007**

Lars Løkke Rasmussen blev som nævnt første gang inddraget i Omniscan-sagen, da Folketingets Sundhedsudvalg den 19. december 2006 stillede ministeren spørgsmålene 178-181.

Spørgsmålene lød:

178

Ministeren anmodes om at kommentere artikel i Nyhedsavisen den 2. november 2006 "Dansk sygehus bruger livsfarligt stof" og herunder oplyse i hvilket omfang en brug af stoffet til patienter med dårlige nyrer/nyresvigt som oplyst i artiklen er i overensstemmelse med lægelige anvisninger for stoffets brug i bl.a. Lægemiddelkataloget og Lægemiddelstyrelsens produktresumeer.

179

I hvilket omfang finder ministeren der er grundlag for at undersøge nærmere om involverede læger ved anvendelse af Omniscan til patienter med nyresygdomme har overtrådt lovgivningen, og hvilke konsekvenser bør det få,

hvis involverede læger har handlet i strid med lovgivningen og/eller god lægeskik.

180

I hvilket omfang er det efter ministerens vurdering et generelt problem, 1) at læger ikke sætter sig tilstrækkeligt ind i anvisninger for medicins brug, herunder indholdsstoffer i og virkninger/bivirkninger af medicinen, og 2) at læger ikke informerer patienten i tilstrækkeligt omfang af virkning og bivirkninger m.v. af en konkret medicinbrug?

181

Hvad er ministeren holdning til en lovændring, hvorefter det pålægges lægen at informere patienten om brugsanvisning, indholdsstoffer, virkninger/bivirkninger og et givent medicinpræparat inden anvendelsen på patienten, og således at medicinen kun kan ordineres ved patientens skriftlige samtykke herom, efter at denne har modtaget lægens information om bivirkninger m.v. af medicinen? Vil en sådan vejlednings/samtykkeordning ikke også kunne medvirke til at sikre, at lægen rent faktisk får sat sig tilstrækkeligt ind i, om en given medicin bør bruges i forhold til en patient?

Indenrigs- og Sundhedsministeriet anmodede den 2. januar 2007 om Sundhedsstyrelsens udtalelse til brug for besvarelsen af de stillede spørgsmål. Indenrigs- og Sundhedsministeriet anmodede om, at Sundhedsstyrelsen koordinerede udtalelsen med Lægemiddelstyrelsen.

Sundhedsstyrelsen sendte den 11. januar 2007 deres udtalelse til Indenrigs- og Sundhedsministeriet. Udtalelsen var udarbejdet i samarbejde med Lægemiddelstyrelsen.

Lars Løkke Rasmussen forespurgte den 26. januar 2007 Lægemiddelstyrelsen, hvorvidt et indslag i TV2 Nyhederne den 25. januar 2007 gav Lægemiddelstyrelsen anledning til at revidere besvarelsen af spørgsmålene 178-181.

Lægemiddelstyrelsen sendte den 31. januar 2007 et revideret udkast til besvarelse af spørgsmål 178 til Indenrigs- og Sundhedsministeriet. Besvarelsen på de øvrige spørgsmål blev ikke revideret i forhold til udkastet af 11. januar 2007.

Lars Løkke Rasmussen besvarede folketingsspørgsmålene 178-181 den 9. februar 2007.

Ministeren besvarede spørgsmålene skriftligt på baggrund af Sundhedsstyrelsens besvarelse. Ministerens svar på de enkelte spørgsmål ligger meget tæt op af Sundhedsstyrelsens besvarelse. Der er dog ikke tale om en fuldstændig ordret gengivelse af Sundhedsstyrelsens besvarelse, da svarene på visse punkter er omformuleret i forhold til Sundhedsstyrelsens besvarelse. Ud fra ministerens besvarelse af spørgsmålene kan det dog konkluderes, at alle væsentlige oplysninger fra Sundhedsstyrelsen blev videregivet i ministerens besvarelse til Folketinget.

På baggrund af den fremlagte dokumentation kan det således konkluderes, at Indenrigs- og Sundhedsminister Lars Løkke Rasmussen besvarede de stillede spørgsmål i overensstemmelse med udtalelserne fra Sundhedsstyrelsen og Lægemiddelstyrelsen og således videregav alle relevante oplysninger, som ministeren havde modtaget, til Folketinget. Det er min vurdering, at ministeren ikke har udeladt væsentlige oplysninger i sin besvarelse.

5.6.2.2 **Folketingsspørgsmål nr. S 736, S 739 og S 740 af den 27. februar 2008**

Ministeren for Sundhed og Forebyggelse Jakob Axel Nielsen blev den 22. februar 2008 stillet folketingsspørgsmål nr. S 736, S 739 og S 740 vedrørende Omniscan-sagen.

Spørgsmål S 736 blev stillet til mundtlig besvarelse, mens de to andre spørgsmål blev stillet til skriftlig besvarelse.

Spørgsmålene lød:

S 736

Hvad er ministerens holdning til, at det kommet frem i Dagens Medicin af 22. februar 2008, at 60 danskere er døde eller er blevet invalide af kontrastmidlet Omniscan, og hvilke initiativer er der igangsat for at undgå tilsvarende ulykkelige hændelser?

S 739

Hvad er ministerens kommentar til Peter Marckmanns artikel i Dagens Medicin "Mindst 60 danskere invalide eller døde efter kontrastmiddel", og mener ministeren, at Lægemiddelstyrelsen handlede hurtigt nok, da der opstod mistanke til kontraststoffet?

S 740

Hvordan stiller ministeren sig til forslaget fra Peter Marckmann i TV2 den 21. februar 2008 samt beskrevet i Nyhedsavisen den 22. februar 2008 om, at der skal indføres en ordning med en "pauseknop" i Lægemiddelstyrelsen, når læger/forskere får mistanke til et stof eller en medicin med bivirkninger, så man kan reagere hurtigt og undgå, at patienter eller sundhedspersonale kommer i klemme?

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse anmodede den 22. februar 2008 Lægemiddelstyrelsen om at bidrage til besvarelsen af spørgsmålene.

Lægemiddelstyrelsen besvarede spørgsmålene den 26. februar 2008.

Ministeren besvarede spørgsmål S 736 mundtligt i Folketingssalen den 27. februar 2008 og spørgsmål S 739 og S 740 skriftligt den 28. februar 2008.

Ministeren besvarede de tre spørgsmål kortfattet og henviste i alt væsentlighed til, at han havde anmodet Lægemiddelstyrelsen om at udarbejde en omfattende redegørelse for hele sagen.

Ministeren videregav ikke alle informationer fra Lægemiddelstyrelsens besvarelse af 27. februar 2008 i sine svar til Folketinget. På baggrund af den foreliggende dokumentation vurderes det dog ikke, at ministeren tilbageholdt vigtige informationer fra Folketinget, da Lægemiddelstyrelsens besvarelser i høj grad redegjorde for lovmæssige eller faktiske omstændigheder, som allerede var kendt, og/eller som ville blive beskrevet i Lægemiddelstyrelsens redegørelse om Omniscan af 27. marts 2008.

Det er min vurdering, at ministeren ikke har udeladt væsentlige oplysninger i sin besvarelse over for Folketinget.

5.6.2.3 **Spørgsmål nr. 237-239 fra Folketingets Sundhedsudvalg af den 18. marts 2008**

Folketingets Sundhedsudvalg stillede den 22. februar 2008 spørgsmålene nr. 237-239 til Minister for Sundhed og Forebyggelse, Jakob Axel Nielsen.

Spørgsmålene lød:

237

Ministeren bedes redegøre for, hvilke konsekvenser det får for firmaet bag Omniscan, at de forud for godkendelsen af Omniscan udelod at oplyse om dette middels skadelige virkninger og heller ikke herefter i perioden fra 1994 til 2006 informerede myndighederne om de problemer, der var forbundet med anvendelsen af dette produkt.

238

Ministeren bedes redegøre for, hvorfor Lægemiddelstyrelsen ikke greb ind og stoppede anvendelsen af Omniscan umiddelbart efter, at Herlev Sygehus i april 2006 gjorde opmærksom på, at anvendelsen af Omniscan var farligt for patienterne.

239

Ministeren bedes oplyse, om Lægemiddelstyrelsen foretager selvstændige undersøgelser, før de godkender et lægemiddel, eller om styrelsen udelukkende baserer sin godkendelse på de informationer, styrelsen får fra det medicinalfirma, som ansøger om en markedsføringstilladelse.

Ministeren besvarede den 18. marts 2008 alle tre spørgsmål ved at henvise til den forestående redegørelse fra Lægemiddelstyrelsen. Der blev ikke indhentet udtalelse fra Lægemiddelstyrelsen eller Sundhedsstyrelsen i forbindelse med besvarelsen af spørgsmålene.

Det er min vurdering, at ministeren ikke har udeladt væsentlige oplysninger i sin besvarelse over for Folketinget.

5.6.2.4 **Folketingsspørgsmål nr. S 914 og S 915 af den 18. marts 2008**

Minister for Sundhed og Forebyggelse, Jakob Axel Nielsen, blev den 11. marts 2008 stillet Folketingsspørgsmålene S 914 og S915.

Spørgsmålene lød:

S 914

Mener ministeren, at det er acceptabelt, at det er medicinalindustrien, som står for den konkrete vurdering og kontakten til den indberettende læge, når en læge indsender rapporter om bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen, som det ifølge Dagens Medicin den 7. marts 2008 skete i sagen vedrørende kontrastmidlet Omniscan?

915

Vil ministeren tage initiativ til at sikre, at Lægemiddelstyrelsen fremover foretager en selvstændig sagsbehandling, når der indberettes bivirkninger, og ikke i praksis overlader denne opgave til et firma, som er part i sagen?

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse anmodede den 12. marts 2008 om Lægemiddelstyrelsens udtalelse til brug for ministerens besvarelse af spørgsmålene.

Lægemiddelstyrelsen sendte deres udtalelse til Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse den 14. marts 2008.

Ministeren besvarede spørgsmål S 914 og S 915 den 18. marts 2008.

Ministeren besvarede de tre spørgsmål kortfattet og henviste i alt væsentlighed til, at han havde anmodet Lægemiddelstyrelsen om at udarbejde en omfattende redegørelse for hele sagen.

Ministeren videregav således ikke alle informationer fra Lægemiddelstyrelsens besvarelse af 14. marts 2008 i sine svar til Folketinget. På baggrund af den foreliggende dokumentation vurderes det dog ikke, at ministeren tilbageholdt vigtige informationer fra Folketinget, da Lægemiddelstyrelsens besvarelser i høj grad redegjorde for lovmæssige eller faktiske omstændigheder, som allerede var kendt, og/eller som ville blive beskrevet i Lægemiddelstyrelsens redegørelse om Omniscan af 27. marts 2008.

Det er min vurdering, at ministeren ikke har udeladt væsentlige oplysninger i sin besvarelse over for Folketinget.

5.6.2.5 **Spørgsmål nr. 269 fra Folketingets Sundhedsudvalg og Folketingsspørgsmål nr. S 959 - S 961 af den 9. april 2008**

Ministeren for Sundhed og Forebyggelsen, Jakob Axel Nielsen, blev den 13. marts 2008 stillet spørgsmål nr. 269 fra Folketingets Sundhedsudvalg og Folketingsspørgsmål ene S 959, S 960 og S 961.

Spørgsmålene lød:

269

Med henvisning til vedlagte artikel "Rådet er en attrap" i Dagens Medicin den 7. marts 2008 bedes ministeren redegøre for, hvordan han ser på de habilitetsproblemer, der rejses i artiklen, herunder synspunktet om at industrien kontrollerer sig selv.

S 959

Er det ministerens opfattelse, at patientsikkerheden trues, når producenten bag produktet Omnican, GE Healthcare, selv skulle vurdere Lægemiddelstyrelsens sager om produktets bivirkninger?

S 960

Vil ministeren tage initiativ til, at private medicinalvirksomheder ikke selv får lov til at undersøge de bivirkninger af deres egne produkter, som de har fået kendskab til fra Lægemiddelstyrelsen?

S 961

Finder ministeren det ikke foruroligende, at Lægemiddelstyrelsens autoritet og integritet bliver alvorligt truet, når styrelsen som praksis lader private medicinalvirksomheder undersøge deres egne produkters bivirkninger?

Den 28. marts 2008 anmodede Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse om en udtalelse fra Lægemiddelstyrelsen vedrørende spørgsmål 269, og Lægemiddelstyrelsen sendte deres udtalelse til ministeriet den 2. april 2008.

Ministeren besvarede spørgsmål 269 over for Folketingets Sundhedsudvalg den 9. april 2008. I besvarelsen fremlægger ministeren ordret udtalelsen fra Lægemiddelstyrelsen og henviser i øvrigt til Lægemiddelstyrelsens redegørelse om Omnican af 27. marts 2008. Det kan på den baggrund konkluderes, at ministeren i sin besvarelse af spørgsmål 269 videregav alle informationer til Folketingets Sundhedsudvalg.

Det er min vurdering, at ministeren ikke har udeladt væsentlige oplysninger i sin besvarelse over for Folketinget.

For så vidt angår spørgsmål S 959-S 961, findes der i det fremlagte materiale alene dokumentation for besvarelsen af spørgsmål S 959. Det fremgår af den fremlagte dokumentation, at ministeren besvarede spørgsmålet den 18. marts 2008 ved at henvise til besvarelsen af spørgsmål S 914, jf. ovenfor pkt. 5.6.2.4. Der er ikke i materialet dokumentation for, at Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse skulle have anmodet Lægemiddelstyrelsen om en udtalelse vedrørende spørgsmålet.

Der findes ikke i det fremlagte materiale at være oplysninger om besvarelsen af spørgsmål S 960 og S 961. Det fremgår dog af Folketingets hjemmeside (www.ft.dk), at spørgsmålene begge blev besvaret ved en henvisning til besvarelsen af spørgsmål S 914.

Det er min vurdering, at ministeren ikke har udeladt væsentlige oplysninger i sin besvarelse.

5.6.2.6 **Folketingsspørgsmål nr. S 1141 og S 1143 af den 9. april 2008**

Folketingsspørgsmålene blev stillet til ministeren for Sundhed og Forebyggelse, Jakob Axel Nielsen, den 4. april 2008 og besvaret mundtligt den 9. april 2008.

Spørgsmålene lød:

S 1141:

Finder ministeren, at den redegørelse der er sendt til Folketinges Sundhedsudvalg om Omniscanskandalen er dækkende og uafhængig?

S 1143

Hvad vil ministeren foretage sig for at finde frem til de centrale forklaringer på Omniscanskandalen, og hvilke konsekvenser vil ministeren tage på baggrund af skandalen?

Spørgsmålene blev besvaret på baggrund af oplysningerne i Lægemiddelstyrelsens redegørelse af 27. marts 2008, og der er ikke dokumentation for, at ministeren indhentede yderligere udtalelser fra Lægemiddelstyrelsen inden besvarelsen af spørgsmålene.

Det er min vurdering, at ministeren ikke har tilbageholdt væsentlige oplysninger fra Folketinget i sin besvarelse af spørgsmålet.

5.6.2.7 **Spørgsmål nr. 312-316 fra Folketingets Sundhedsudvalg af den 16. april 2008**

Minister for Sundhed og Forebyggelse, Jakob Axel Nielsen, blev den 10. april 2008 stillet spørgsmål nr. 312-316 af Folketingets Sundhedsudvalg vedrørende Omniscansagen.

Spørgsmålene lød:

312

Ministeren bedes oplyse hvornår Lægemiddelstyrelsen bliver opmærksom på, at der er 2 kemisk forskellige bindingsprocesser til fremstilling af kontrastmidler, der indeholder gadolinium, og hvornår Lægemiddelstyrelsen bliver opmærksom

på, at Gadolinium, som er bundet efter en cykliskkemisk proces, er mere end 100 gange stærkere end en lineærkemisk proces.

313

Ministeren bedes oplyse hvornår Lægemiddelstyrelsen bliver opmærksom på, at man i forbindelse med skanning af nyrepatienter på Herlev brugte langt højere doser end normalt, doser som i nogle tilfælde oversteg det maksimalt anbefalelsesværdige.

314

Ministeren bedes oplyse hvilken videnskabelig baggrund Lægemiddelstyrelsen har haft, da styrelsen på et møde i Bivirkningsrådet den 27. september 2006 gav udtryk for, at det kunne være problematisk, hvis man på det foreliggende grundlag frarådede brugen af Omniscan til nyrepatienter?

315

Ministeren bedes oplyse, hvorvidt der er noteret nogle erhvervsmæssigt sammenfaldende interesser mellem professor Henrik Thomsen, Herlev Hospital, og Nycomed, som på daværende tidspunkt besad rettighederne til markedsføring af Omniscan.

316

Ministeren bedes oplyse, om han finder det tilfredsstillende, at Lægemiddelstyrelsen i 1997 og 1998 ikke foretog en specifik vurdering af producentens ønske om at få kontraindikationen vedrørende nyrepatienter slettet, på trods af, at tidligere undersøgelser fra 1992 klart havde vist, at nyrepatienter var langt mere udsatte end raske.

Ministeriet anmodede samme dag Lægemiddelstyrelsen om en udtalelse vedrørende de stillede spørgsmål, og Lægemiddelstyrelsen besvarede ministeriets henvendelse den 11. april 2008.

Ministeren besvarede spørgsmål nr. 312-316 over for Folketingets Sundhedsudvalg den 16. april 2008. Ministeren gengiver i sin besvarelse af spørgsmålene Lægemiddelstyrelsens udtalelse til de enkelte spørgsmål ordret.

For så vidt angår besvarelsen af spørgsmål 316, anfører ministeren, i tillæg til hvad Lægemiddelstyrelsen svarede på spørgsmålet, følgende:

"Jeg må således lægge til grund, at der ikke er yderligere oplysninger om sagsbehandlingen i Lægemiddelstyrelsens sag, og at dette formentlig skal ses som et udtryk for almindelig praksis for sagsbehandlingen på det tidspunkt.

Dette indtryk bestyrkes af, at Lægemiddelstyrelsen har oplyst mit embedsværk om, at styrelsen efter udarbejdelsen af redegørelsen om Omniscan tog kontakt til de svenske lægemiddelsmyndigheder. Svenskerne oplyste, at dokumentationen i sagsmaterialet for grundlaget for, at de svenske lægemiddelsmyndigheder i 1998 ændrede produktresuméet ti Omniscan svarer til den danske.

Lægemiddelstyrelsen har ikke kendskab til andre landes sagsbehandling og dokumentationen herfor i forbindelse med fjernelsen af kontraindikationen, men det må konstateres, at kontraindikationen ikke kun blev fjernet i Danmark, men også i en lang række andre lande, herunder Belgien, Finland, Frankrig, Irland,

Island, Nederlandene, Norge, Storbritannien, Schweiz, Sverige, Tyskland og Østrig."

Det er min vurdering, at ministeren ikke har udeladt væsentlige oplysninger i sin besvarelse.

5.6.2.8 **Samrådsspørgsmål Q af den 23. april 2008**

Ministeren for Sundhed og Forebyggelse blev den 1. april 2008 stillet samrådsspørgsmål Q vedrørende Omniscan-sagen til drøftelse på samrådet den 23. april 2008.

Der foreligger ikke dokumentation for, at ministeriet forud for samrådet indhentede udtalelse fra Lægemiddelstyrelsen. Sammenholdt med ministeriets strateginotat til brug for samrådet foreligger der imidlertid ikke dokumentation for, at ministeren skulle have udeladt væsentlige oplysninger i sin besvarelse.

Under samrådet blev ministeren blandt andet spurgt om, hvorfor Lægemiddelstyrelsen ikke suspenderede brugen af Omniscan i forhold til nyrepatienter, da indberetningerne fra Herlev blev modtaget i 2006. Ministeren udtalte hertil:

"Nu har jeg forstået spørgsmålet, det skal jeg beklage, at jeg ikke gjorde før. Ja, men der er ikke hjemmel til det man kan kalde en delvis suspension. Enten suspenderes det for alle, og det er jo gavnligt for mange, og derfor er det mest proportionale i den her situation, det er at skride ind med en advarsel, fordi det rent faktisk for mange mennesker er et nødvendigt, og dermed gavnligt lægemiddel. Så det er der ikke hjemmel til."

Senere udtaler ministeren:

"Jeg synes, at det ville være forkert, eksempelvis, at lave en hjemmel til en pauseknap, altså delvis suspendering. Det er noget rod, at suspenderingen ikke ville gælde for alle."

Ministerens redegørelse for Lægemiddelstyrelsens mulighed for at suspendere brugen af Omniscan alene over for en begrænset patientgruppe er ikke korrekt, og det kan undre, hvorledes Lægemiddelstyrelsen har kunnet konkludere således. Som det fremgår af den juridiske redegørelse, pkt. 3.3.2, har Lægemiddelstyrelsen som forvaltningsmyndighed blandt andet mulighed for - som det mindre i det mere - at suspendere et lægemiddel alene over for en begrænset gruppe patienter.

5.6.2.9 **Spørgsmål nr. 340 fra Folketingets Sundhedsudvalg af den 25. april 2008**

Spørgsmålet fra Folketingets Sundhedsudvalg blev stillet til Ministeren for Sundhed og Forebyggelse den 24. april 2008 og vedrører fremlæggelsen af ministerens talepapir fra samrådsmødet den 23. april 2008.

5.6.2.10 **Folketingsspørgsmål nr. S 954 af den 20. januar 2009**

Folketingsspørgsmål nr. S 954 blev stillet den 15. januar 2009.

Spørgsmålet lød:

S 954

Vil ministeren tage initiativ til en undersøgelse af, hvordan det kunne gå til, at Sundhedsministeriet ikke i 2003 informerede Lægemiddelstyrelsen om, at en nyrepatient var død på grund af behandling med Omniscan?

Samme dag rettede Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse henvendelse til ministeriets Lægemiddelkontor og anmodede om en udtalelse vedrørende spørgsmålet. Lægemiddelkontoret besvarede spørgsmålet den 16. januar 2009.

Ministeren besvarede spørgsmål nr. S 954 den 20. januar 2009.

Den 27. januar 2009 rettede sønnen til den første patient, som fik erstatning for skader forårsaget af nefrogen systemisk fibrose som følge af behandling med Omniscan, i juni 2003 henvendelse til Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse og stillede supplerende spørgsmål til besvarelsen af spørgsmål S 954.

Dette medførte, at ministeren den 20. marts 2009 præciserede sit svar på spørgsmål S 954 over for Folketinget.

Ministeren holdt sig i sin besvarelse af spørgsmålet til besvarelsen fra Lægemiddelkontoret og gengav denne ordret. Det kan på således baggrund af det forelagte materiale konkluderes, at der ikke er dokumentation for, at ministeren skulle have udeladt væsentlige oplysninger i sin besvarelse.

5.6.2.11 **Samrådsspørgsmål Q og R af den 4. februar 2009**

Ministeren for Sundhed og Forebyggelse blev den 15. januar 2009 stillet samrådsspørgsmål Q og R vedrørende Omniscan-sagen til drøftelse på samrådet den 4. februar 2009.

Spørgsmålene lød:

Spørgsmål Q:

Ministeren bedes oplyse, hvad man i ministeriet og styrelserne vidste om bivirkningerne ved brugen af kontrastmidlet Omniscan i perioden 2003 til 2006.

Spørgsmål R

Hvorledes vil ministeren sikre erstatning til de patienter, der har pådraget sig nefrogen systemisk nefrose (NSR) som følge af anvendelsen af Omniscan og andre Gadolinium-holdige kontraststoffer?

Samme dag rettede ministeriet henvendelse til Lægemiddelstyrelsen og anmodede om en udtalelse vedrørende spørgsmål Q.

Lægemiddelstyrelsen afgav deres udtalelse til ministeriet den 27. januar 2009.

Ministeren besvarede samrådsspørgsmål Q og R mundtligt i samrådet den 4. februar 2009. Ministeren gengav således ikke besvarelsen fra Lægemiddelstyrelsen ordret, men holdt sig i al væsentlighed til besvarelsen samt til tidligere offentliggjorte oplysninger, herunder oplysninger fra Lægemiddelstyrelsens redegørelse om Omniscan af 27. marts 2008. Det kan således på baggrund af det forelagte materiale konkluderes, at der ikke er dokumentation for, at ministeren skulle have udeladt væsentlige oplysninger i sin besvarelse under samrådet.

5.6.2.12 Spørgsmål nr. 256-263 fra Folketingets Sundhedsudvalg af den 10. februar 2009

Spørgsmål nr. 256-263 blev stillet af Folketingets Sundhedsudvalgt til Ministeren for Sundhed og Forebyggelse den 10. februar 2009.

Spørgsmålene lød:

256

I 1998 blev kontraindikationen for patienter med nedsat nyrefunktion fjernet fra Omniscans produktresumé. Ministeren bedes, som lovet under besvarelsen af samrådsspørgsmål Q og R den 4. februar 2009, uddybe baggrunden herfor. Ministeren bedes endvidere oplyse, hvornår de øvrige EU lande fjernede kontraindikationen.

257

Ministeren bedes, som lovet under besvarelsen af samrådsspørgsmål Q og R den 4. februar 2009, sende en oversigt over indberettede bivirkninger ved Omniscan, som ministeriet og Lægemiddelstyrelsen har modtaget i årene 2003-2006.

258

Ministeren bedes oplyse, om man har modtaget indberetning om bivirkninger fra fabrikanten af Omniscan, og i givet fald: Hvilke og hvornår?

259

Hvad var grunden til, at Lægemiddelstyrelsen i februar 2003 (Rapportnr.: 20030349) ikke tillagde oplysningen om, at bivirkningen var invaliderende betydning?

260

Af bivirkningsindberetningen (Rapportnr.: 20030349) fremgår, at fabrikanten har oplyst om lignende tilfælde (2002/0431) og at yderligere oplysninger kan

fås hos Herlev Sygehus, radiologisk Afdeling. Ministeren bedes oplyse, hvilke aktiviteter i Lægemiddelstyrelsen denne information gav anledning til.

261

Ministeren bedes oplyse, hvilke oplysninger 2002/0431 indeholder.

262

Ministeren bedes oplyse, om Lægemiddelstyrelsen har indberettet og modtaget oplysninger om bivirkninger ved Omniscan til og fra andre lande, herunder organisationer og myndigheder som WHO, EMEA, FDA og lignende.

Spørgsmål 263 vedrører ikke Omniscan, men derimod Dotarem, og er derfor ikke medtaget her.

Den 12. februar 2009 anmodede ministeriet Lægemiddelstyrelsen om en udtalelse vedrørende spørgsmål nr. 256-262, og Lægemiddelstyrelsen vendte tilbage den 26. februar 2009.

Ministeren for Sundhed og Forebyggelse besvarede spørgsmålene den 13. marts 2009. Besvarelserne af spørgsmålene fremgår ikke af det fremlagte materiale, men er fremfundet på Folketingets hjemmeside (www.ft.dk).

Ministeren svarede på spørgsmål 256-262 ved at gengive Lægemiddelstyrelsens besvarelser ordret, og det kan således på baggrund af det forelagte materiale konkluderes, at der ikke er dokumentation for, at ministeren skulle have udeladt væsentlige oplysninger i sin besvarelse.

For så vidt angår spørgsmål 263, vedrører dette ikke Omniscan og er derfor ikke fundet relevant i forhold til denne redegørelse.

Lægemiddelstyrelsen og ministerens besvarelse af spørgsmål 256 vil blive drøftet nærmere i pkt. 5.6.3.1, 6.1.2.3 og 7.4.

5.6.2.13 Folketingsspørgsmål nr. S 1188 af den 26. februar 2009

Folketingsspørgsmål nr. S 1188 blev stillet til Ministeren for Sundhed og Forebyggelse den 2. februar 2009.

Spørgsmålet lød:

S 1188

Er ministeren ikke enig i, at Lægemiddelstyrelsen har et stort medansvar for Omniscan-skandalen, når den har godkendt behandlinger, hvor man anvender tre gange så store doser som den, der indgår i en standardbehandling?

Ministeriet anmodede den 13. februar 2009 om Lægemiddelstyrelsens bidrag til besvarelse af spørgsmålet. Lægemiddelstyrelsen vendte tilbage til ministeriet den 16. februar 2009.

Ministeren besvarede spørgsmålet den 26. februar 2009. Besvarelsen fremgår ikke af det forelagte materiale, men er fundet på Folketingets hjemmeside (www.ft.dk).

Ministeren gengav ikke besvarelsen fra Lægemiddelstyrelsen ordret, men holdt sig i al væsentlighed til besvarelsen samt til tidligere offentliggjorte oplysninger, herunder oplysninger fra Lægemiddelstyrelsens redegørelse om Omniscan af 27. marts 2008. Det kan således på baggrund af det forelagte materiale konkluderes, at der ikke er dokumentation for, at ministeren skulle have udeladt væsentlige oplysninger i sin besvarelse under samrådet.

5.6.2.14 **Yderligere folketingsspørgsmål**

Der findes i det forelagte materiale dokumentation for, at der i den for denne redegørelse relevante periode blev stillet 5 yderligere folketingsspørgsmål til ministeren, spørgsmål 371 samt 680-683.

I spørgsmål 371 spørges til det samlede antal modtagne bivirkningsindberetninger, Lægemiddelstyrelsen modtog i Danmark i perioden 2000-2007. Spørgsmålet vedrører alle bivirkninger, ikke blot bivirkninger vedrørende Omniscan, og spørgsmålet vurderes derfor ikke at være relevant for denne redegørelse.

Spørgsmål 680-683 vedrører alle ministerens vurdering af GE Healthcares ageren under Omniscan-sagen. Da en vurdering af GE Healthcare og de øvrige tidligere indehavere af markedsføringsstilladelsen for Omniscan falder uden for kommissoriet for denne redegørelse, findes disse spørgsmål ikke at være relevante at medtage her.

5.6.3 **Forhold, som ministeren ikke blev informeret om**

Det fremgår af e-mail af 12. februar 2009 fra Per Helboe til Karsten Jørgensen og Henrik G. Jensen, med kopi til Jytte Lyngvig, at Lægemiddelstyrelsens behandling af Nycomeds anmodning om en ophævelse af kontraindikationen for nyrepatienter i 1997-98 ikke blev udført fagligt korrekt. Det fremgår, at Lægemiddelstyrelsen på grund af en fejl i sagsbehandlingen ikke foretog en faglig vurdering af anmodningen om ophævelse af kontraindikationen og således heller ikke tog stilling til de ekspertrapporter, som var vedlagt ansøgningen. Lægemiddelstyrelsen godkendte således ansøgningen om ophævelse af kontraindikationen uden fagligt at vurdere problemstillingen.

Der er i det foreliggende materiale ikke dokumentation for, at Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse var bekendt med indholdet i Lægemedelstyrelsens interne e-mail af 12. februar 2009. Indholdet af e-mailen fremgår således heller ikke af Lægemedelstyrelsens udtalelser til folketingsspørgsmål afgivet efter den 12. februar 2009.

5.6.3.1 **Spørgsmål nr. 256 fra Folketingets Sundhedsudvalg**

Spørgsmål nr. 256 stillet den 10. februar 2009 af Folketingets Sundhedsudvalg lød:

"I 1998 blev kontraindikationen for patienter med nedsat nyrefunktion fjernet fra Omnicans produktresumé. Ministeren bedes, som lovet under besvarelsen af samrådsspørgsmål Q og R den 4. februar 2009, uddybe baggrunden herfor. Ministeren bedes endvidere oplyse, hvornår de øvrige EU lande fjernede kontraindikationen."

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse anmodede den 12. februar 2009 Lægemedelstyrelsen om en udtalelse vedrørende spørgsmål nr. 256-262, og Lægemedelstyrelsen vendte tilbage den 26. februar 2009. Lægemedelstyrelsens udtalelse er sendt fra Karsten Jørgensen med kopi til Jytte Lyngvig, Morten Dahl Nielsen og Per Helboe. Ud fra det fremlagte materiale synes udkastet til besvarelsen på spørgsmål 256 at være udarbejdet af Karsten Jørgensen.

Af Lægemedelstyrelsens besvarelse fremgår:

"Kontraindikationen for patienter med nedsat nyrefunktion blev slettet i produktresumeeet for Omnican pr. 30. marts 1998 efter ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen. Sammen med ansøgningen indsendte virksomheden en ekspertrapport udarbejdet af professor Henrik Thomsen, Herlev Hospiotal, hvoraf det bl.a. fremgik, at der forelå resultater af 5 kliniske forsøg med i alt 49 patienter med stærkt nedsat nyrefunktion. Der var kun set få bivirkninger, og bivirkningsfrekvensen hos patienterne med svær nedsættelse af nyrefunktionen var ikke højere end hos raske forsøgspersoner. Der var ikke blevet set tilfælde af hudforandringer. I undersøgelserne blev standarddoseringen på 0,1 mmol/kg anvendt.

I ekspertrapporten konkluderes det (i dansk oversættelse):

'Det er dokumenteret, at gadodiamid indsprøjtet i en dosis på 0,1 mmol/kg legemsvægt er et sikkert lægemiddel, som tåles godt af patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) mindre end 30 ml/min) eller med terminal nyresvigt behandlet med dialyse (hæmodialyse eller peritonealdialyse). I organismen opfører gadodiamid sig på nøjagtig samme måde som andre velkendte kontrastmidler til brug ved røntgenoptagelser eller MR-skanning. Stærkt nedsat nyrefunktion eller dialysebehandling er ikke kontraindikationer for anvendelsen af gadodiamid. Der er ikke behov for særlige foranstaltninger såsom hæmodialyse i tre på hinanden følgende dage.'

Ekspertrapporten er optrykt som bilag 6 til Lægemedelstyrelsens redegørelse af 27. marts 2008 om kontrastmidlet Omnican (Omniscanredegørelsen).

Ifølge indehaveren af markedsføringstilladelsen til Omniscan blev kontraindikationen slettet i de øvrige EU-lande på følgende tidspunkter:

- *Østrig: 2. april 2001*
- *Belgien: 18. maj 1998*
- *Tyskland: 31. juli 1997*
- *Spanien; 3. juli 2002*
- *Finland: 6. april 1998*
- *Frankrig: 23. marts 1998*
- *Storbritannien: 21. februar 2001*
- *Grækenland: 22. april 2003*
- *Italien: 25. oktober 2001*
- *Irland: 20. april 2001*
- *Nederlandene: 7. februar 2000*
- *Portugal: 11. maj 2001*
- *Sverige: 11. november 1999*
- *Bulgarien: 12. november 1999*
- *Tjekkiet: 16. februar 2000*
- *Ungarn: 26. januar 2000*
- *Litauen: 25. april 2001*
- *Letland: 1. juni 2003*
- *Polen: 15. februar 2001*
- *Rumænien: 27. januar 2003*
- *Slovakiet: 13. december 2000*
- *Estland: 18. december 1998*
- *Cypern: 16. august 2001*
- *Luxembourg: Ændre samtidig med Belgien*
- *Malta: Lægemidlet godkendt uden kontraindikation*
- *Slovenien: Ændring ikke ansøgt"*

Lægemiddelstyrelsen nævnte således ikke i deres udtalelse til folketingsspørgsmål 256 den 26. februar 2009, at styrelsen allerede den 12. februar 2009 havde opdaget, at anmodningen om ophævelse af kontraindikationen i 1997-98 ikke blev behandlet fagligt korrekt. Samtidig henviser Lægemiddelstyrelsen i sin besvarelse til ekspertrapporten vedlagt ansøgningen om ophævelse af kontraindikationen i 1997, til trods for at Lægemiddelstyrelsen ifølge e-mailen af 12. februar 2009 ikke foretog en faglig vurdering af denne rapport.

Yderligere indeholder besvarelsen ikke en gengivelse af, på hvilke betingelser kontraindikationen var fjernet i de øvrige EU-lande. Dette på trods af, at Lægemiddelstyrelsen allerede den 20. februar 2009 internt rundsendte en detaljeret oversigt over de enkelte lande, hvor kontraindikationen var blevet fjernet med beskrivelse af de konkrete betingelser for fjernelsen for hvert enkelt land¹³⁰.

Ministeren for Sundhed og Forebyggelse, Jakob Axel Nielsen, besvarede spørgsmålene 256-262 over for Folketingets Sundhedsudvalg den 13. marts 2009. Besvarelsen af spørgsmålene fremgår ikke af det fremlagte materiale, men er fremfundet på Folketingets hjemmeside (www.ft.dk).

¹³⁰ E-mail af 20. februar 2009 fra Per Helboe til Karsten Jørgensen, j.nr. 1121-874/2008.

Ministeren svarede på spørgsmål nr. 256 ved at gengive Lægemiddelstyrelsens besvarelser ordret, hvorfor besvarelsen ikke var fyldestgørende og ikke afspejlede den viden om forløbet, som Lægemiddelstyrelsen havde.

5.6.3.2 Folketingsspørgsmål S 1188

Folketingsspørgsmål nr. S 1188 blev stillet til Ministeren for Sundhed og Forebyggelse den 2. februar 2009.

Spørgsmålet lød:

"Er ministeren ikke enig i, at Lægemiddelstyrelsen har et stort medansvar for Omniscan-skandalen, når den har godkendt behandlinger, hvor man anvender tre gange så store doser som den, der indgår i en standardbehandling?"

Ministeriet anmodede den 13. februar 2009 om Lægemiddelstyrelsens bidrag til besvarelse af spørgsmålet. Lægemiddelstyrelsen vendte tilbage til ministeriet den 16. februar 2009. Lægemiddelstyrelsens udtalelse er sendt fra Karsten Jørgensen med kopi til Jytte Lyngvig og Per Helboe.

Af Lægemiddelstyrelsens bidrag fremgår:

"Som det fremgår af Lægemiddelstyrelsens redegørelse af 27. marts 2008 om kontrastmidlet Omniscan (Omniscanredegørelsen), blev Omniscan godkendt her i landet i 1994, jf. redegørelsens afsnit 3.2. Doseringen var: "0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Ved legemsvægt over 100 kg er 20 ml tilstrækkeligt", jf. Omniscanredegørelsens afsnit 3.2 og bilag 2.

I 1995 blev doseringen ændret, således at der ved "mistanke om hjernemetastaser kan..gives en dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 mmol/kg legemsvægt) op til 100 kg", jf. Omniscanredegørelsens afsnit 4.2.2 og bilag 4. Ændringen blev foretaget efter ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til Omniscan og på baggrund af en undersøgelse, der omfattede 600 patienter. Undersøgeren viste, at der ofte blev opnået forbedret diagnostisk information ved forøget dosering. Der var ingen tegn på, at risikoen for bivirkninger blev forøget ved højere dosering.

I 1996 blev anvendelsesområdet (indikationen) for Omniscan udvidet til at omfatte generel MR-skanning af hele kroppen, jf. Omniscanredegørelsen afsnit 4.2.3 og bilag 5. Udvidelsen skete efter ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til Omniscan på baggrund af et forsøg med skanning af forskellige organer hos omkring 750 patienter. Der var kun set ganske få bivirkninger i denne forbindelse. Doseringen ved generel MR-skanning var (for voksne): "0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,1 ml/kg legemsvægt) evt. 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 20 ml h.h.v. 60 ml sædvanligvis være tilstrækkeligt for at opnå diagnostisk kontrast". Det betyder, at den normale dosering er 0,1 mmol/kg legemsvægt, men når det er nødvendigt for at opnå tilstrækkelig skarphed i billedgengivelsen, kan der anvendes en højere dosering (op til 0,3 mmol/kg legemsvægt).

Frem til 1998 var Omniscan kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion, dvs. anvendelse til disse patienter var frarådet. Denne kontraindikation blev slettet efter ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til Omniscan. Som støtte for ansøgningen indsendte virksomheden en ekspertrapport udarbejdet af professor Henrik Thomsen. Som det fremgår af Omniscanreddegørelsens afsnit 4.2.4 forelå der 5 kliniske forsøg med i alt 49 patienter med stærkt nedsat nyrefunktion. Der var kun set få bivirkninger, og bivirkningsfrekvensen hos patienter med svær nedsættelse af nyrefunktionen var ikke højere end hos raske forsøgspersoner.

I ekspertrapporten konkluderede Henrik Thomsen, at "det er dokumenteret, at gadodiamid indsprøjet i en dosis på 0,1 mmol/kg legemsvægt er et sikkert lægemiddel, som tåles godt af patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) mindre end 30 ml/min) eller med terminal nyresvigt behandlet med dialyse (hæmodialyse eller peritonealdialyse). I organismen opfører gadodiamid sig på nøjagtig samme måde som andre velkendte kontrastmidler til brug ved røntgenoptagelser eller MR-skanning. Stærkt nedsat nyrefunktion eller dialysebehandling er ikke kontraindikationer for anvendelsen af gadodiamid. Der er ikke behov for særlige foranstaltninger såsom hæmodialyse i tre på hinanden følgende dage". Ekspertrapporten findes som bilag 6 til Omniscanreddegørelsen.

Som det fremgår af Omniscanreddegørelsen afsnit 4.2.4, synes der ikke i denne forbindelse at have været overvejelser om eventuelt at indsnævre doseringsintervallet for patienter med nedsat nyrefunktion.

Sammenhængen mellem Omniscan og NSF blev, som det fremgår af Omniscanreddegørelsen, først opdaget i 2006."

Lægemiddelstyrelsen nævnte således heller ikke i deres besvarelse af spørgsmål S 1188 den 16. februar 2009, at styrelsen allerede den 12. februar 2009 havde opdaget, at der ikke blev foretaget en faglig vurdering af anmodningen om ophævelse af kontraindikationen i 1997. Samtidig henviser Lægemiddelstyrelsen også ved besvarelsen af dette spørgsmål til den ekspertrapport, som var vedlagt ansøgningen i 1997, til trods for at der ikke blev foretaget en faglig vurdering af denne rapport under behandlingen af ansøgningen.

Ministeren besvarede spørgsmålet den 26. februar 2009. Besvarelsen fremgår ikke af det forelagte materiale, men er fundet på Folketingets hjemmeside (www.ft.dk).

Ministerens besvarelse lød:

"Generelt om produktinformation om lægemidler kan jeg oplyse, at Lægemiddelstyrelsen efter lægemiddellovens § 10 – i forbindelse med udstedelse af en markedsføringstilladelse til et lægemiddel – skal godkende et resumé af lægemidlets egenskaber (produktresumé).

Et produktresumé skal bl.a. indeholde oplysninger om lægemidlets sammensætning, lægemiddelform, indikationer (anvendelsesområde), kontraindikationer, bivirkninger, forsigtighedsforanstaltninger, dosering og eventuelle advarsler.

Lægemiddelstyrelsen kan løbende kræve ændringer i produktresuméer for markedsførte lægemidler på grundlag af ny viden fra bivirkningsindberetninger, videnskabelig litteratur mv.

KROMANN
REUMERT

I anledning af spørgsmålet har jeg indhentet en udtalelse fra Lægemiddelstyrelsen. Styrelsen henviser i sin udtalelse til oplysninger anført i dens samlede redegørelse om kontrastmidlet Omniscan af 27. marts 2008.

På baggrund heraf kan jeg oplyse følgende.

I 1994 blev Omniscan godkendt til markedsføring her i landet. Doseringen var på det tidspunkt: "0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Ved legemsvægt over 100 kg er 20 ml tilstrækkeligt".

I 1995 blev doseringen ændret, således at der ved "mistanke om hjernemetastaser kan gives en dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg". Ændringen blev foretaget efter ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til Omniscan og på baggrund af en undersøgelse, der omfattede 600 patienter. Undersøgelsen viste, at der ofte blev opnået forbedret diagnostisk information ved en forøget dosering. Der var ingen tegn på, at risikoen for bivirkninger blev forøget ved højere dosering.

I 1996 blev anvendelsesområdet for Omniscan udvidet til at omfatte generel MR-skanning af hele kroppen. Udvidelsen skete efter ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til Omniscan på baggrund af et forsøg med skanning af forskellige organer hos omkring 750 patienter. Der var kun set ganske få bivirkninger i denne forbindelse. Doseringen ved generel MR-skanning var (for voksne): "0,1 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,2 ml/kg legemsvægt) evt. 0,3 mmol/kg legemsvægt (svarende til 0,6 ml/kg legemsvægt) op til 100 kg. Over 100 kg legemsvægt vil 20 ml h.h.v. 60 ml sædvanligvis være tilstrækkeligt for at opnå diagnostisk kontrast".

Efter det nuværende produktresumé er denne normale dosering fortsat 0,1 mmol/kg legemsvægt, men når det er nødvendigt for at opnå tilstrækkelig skarphed i billedgengivelsen, kan der anvendes en højere dosering (op til 0,3 mmol/kg legemsvægt).

Frem til 1998 var Omniscan kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion, dvs. anvendelse til disse patienter var frarådet. Kontraindikationen blev slettet i 1998 efter ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til Omniscan. Som støtte for ansøgningen indsendte virksomheden en ekspertrapport udarbejdet af den danske professor Henrik Thomsen. Rapporten omfattede 5 kliniske forsøg med i alt 49 patienter med stærkt nedsat nyrefunktion. Der var kun set få bivirkninger, og bivirkningsfrekvensen hos patienter med svær nedsættelse af nyrefunktionen var ikke højere end hos raske forsøgspersoner. Rapporten omtaler ikke overvejelser om eventuelt at indsnævre doseringsintervallet for patienter med nedsat nyrefunktion.

I ekspertrapporten konkluderede Henrik Thomsen, at "det er dokumenteret, at gadodiamid indsprøjtet i en dosis på 0,1 mmol/kg legemsvægt er et sikkert lægemiddel, som tåles godt af patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) mindre end 30 ml/minut) eller med terminal nyresvigt behandlet med dialyse (hæmodialyse eller peritonealdialyse). I organismen opfører gadodiamid sig på nøjagtig samme måde som andre velkendte kontrastmidler til brug ved røntgenoptagelser eller MR-skanning. Stærkt nedsat nyrefunktion eller dialysebehandling er ikke kontraindikationer for anvendelsen af gadodiamid. Der er ikke behov for særlige foranstaltninger såsom hæmodialyse i tre på hinanden følgende dage".

Først i 2006 modtog Lægemiddelstyrelsen data, som tydede på en årsagssammenhæng mellem brug af Omniscan og følgesygdommen nefrogen

systemisk nefrose (NSF). Efter at styrelsen i marts 2006 havde modtaget de førte bivirkningsindberetninger om NSF i Danmark, forelagde styrelsen mistanken om NSF for EU's Bivirkningskomité.

I januar 2007 besluttede denne Bivirkningskomité at fraråde brug af Omniscan til personer med nedsat nyrefunktion. Herefter blev produktresuméerne for disse lægemidler ændret og tilpasset den ny viden. I produktresuméet under: Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen er der i dag bl.a. anført, at Omniscan ikke må bruges til patienter med alvorlig nyresvigt og levertransplantationspatienter. Desuden er anført, at Omniscan bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nyresvigt.

Om anvendelsen af produktresuméer kan jeg oplyse, at disse er målrettet de sundhedsprofessionelle, der skal undersøge eller behandle patienter med det pågældende lægemiddel. Lægemiddelstyrelsen har i den forbindelse ansvaret for de angivne, anbefalede doseringer, men ikke ansvaret for, at lægemidlet anvendes i den korrekte dosering til den enkelte patient. Dette ansvar ligger naturligvis hos sundhedspersonalet, herunder først og fremmest lægerne.

Som jeg hele tiden har meddelt i denne sag, er det ikke min opfattelse, at Lægemiddelstyrelsen har et stort medansvar for Omniscan-skandalen. Styrelsen foranledigede videre undersøgelser af Omniscan umiddelbart efter, at dets brug blev kædet sammen med mistanken om NSF. Da et flertal af Folketingets medlemmer den 5. februar i år har bedt mig om at iværksætte en uvildig undersøgelse af Lægemiddelstyrelsens rolle, finder jeg det rigtigst nu at afvente resultaterne af denne undersøgelse. Et udkast til kommissorium for undersøgelsen vil blive forelagt Sundhedsudvalget inden for kort tid."

Ministeren baserede således besvarelsen af spørgsmålet på udtalelsen fra Lægemiddelstyrelsen, og indholdet af den interne e-mail af 12. februar 2009 er således ikke inddraget i besvarelsen. Besvarelsen var derfor ikke fyldestgørende og afspejlede ikke den viden om forløbet, som Lægemiddelstyrelsen havde.

KROMANN
REUMERT

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
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 Omnican-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
6.	VURDERING AF DE INVOLVEREDE MYNDIGHEDER	151
6.1	Lægemiddelstyrelsen	151
6.2	Sundhedsstyrelsen	177
6.3	Indenrigs- og Sundhedsministeriet.....	179
6.4	Myndighedernes samlede håndtering	179

6. VURDERING AF DE INVOLVEREDE MYNDIGHEDER

I dette kapitel følger min juridiske vurdering af henholdsvis Lægemiddelstyrelsens¹³¹ (pkt. 6.1), Sundhedsstyrelsens (pkt. 6.2) og Ministeriet for Sundhed og Forebyggelses (pkt. 6.3) sagsbehandling i forbindelse med Omniscan-sagen.

Min vurdering af sagsforløbet bygger på den faktuelle fremstilling af sagen, som fremgår af kapitel 5 ovenfor, samt på de relevante regelsæt og myndighedernes opbygning, som er gennemgået ovenfor i pkt. 2.1 samt kapitel 3.

6.1 Lægemiddelstyrelsen

I dette kapitel vil Lægemiddelstyrelsens samlede ageren under Omniscan-sagen blive vurderet. Først vil sagsforløbet vedrørende selve godkendelsen og udstedelsen af markedsføringstilladelsen for Omniscan i 1994 blive gennemgået (pkt. 6.1.1), hvorefter de enkelte ændringer til produktresuméet i perioden frem til februar 2007 vil blive vurderet (pkt. 6.1.2). En del af dette afsnit vil også forholde sig til Lægemiddelstyrelsens medvirken til besvarelse af spørgsmål fra Folketinget i begyndelsen af 2009 (pkt. 5.1.2.3).

Herefter vil jeg gennemgå først Lægemiddelstyrelsens håndtering af bivirkningsindberetningen fra Bispebjerg Hospital i 2003 (pkt. 6.1.3), dernæst de løbende bivirkningsindberetninger, Lægemiddelstyrelsen har modtaget direkte eller via PSUR'erne under forløbet (pkt. 5.1.4), og derefter Lægemiddelstyrelsens ageren i forbindelse med indberetningen af de første tilfælde af NSF relateret til brugen af Omniscan i marts 2006 (pkt. 6.1.5).

Endelig vil jeg knytte nogle bemærkninger til Lægemiddelstyrelsens redegørelse om Omniscan (pkt. 6.1.6).

De relevante regelsæt for Lægemiddelstyrelsen er gennemgået ovenfor i pkt. 2.1.3 samt kapitel 3.

6.1.1 Godkendelsen af Omniscan - markedsføringstilladelsen af 18. januar 1994

Det faktiske forløb er gennemgået ovenfor i pkt. 5.1.1, mens de relevante retsregler er gennemgået i pkt. 3.1.

¹³¹ Før 1. januar 1997: Sundhedsstyrelsens Lægemiddelafdeling.

Udgangspunktet ved ansøgning om godkendelsen af et lægemiddel er, at ansøgeren skal tilvejebringe den fornødne dokumentation for det ansøgte produkts sikkerhed og virkning, jf. lægemiddellovens §§ 13 og 15 og direktiv 65/65/EØF, artikel 4 (med senere ændringer).

Sundhedsstyrelsen har ved sin godkendelse af Omniscan foretaget en vurdering af det indleverede materiale og fundet, at kontrastmidlet med den foreliggende indikation, hvor stoffet var kontraindiceret til brug i patienter med nyrefunktionsnedsættelse, kunne godkendes. Sundhedsstyrelsen har i godkendelsen lagt vægt på, at stoffet ikke er undersøgt i specialgrupper heriblandt nyrepatienter, og at der var tegn på nyretubuli skade i de fremlagte dyreundersøgelser, og at der sås ændringer i kreatinin-clearance hos enkelte forsøgspersoner i farmakologi-studiet.

Der indgik, som allerede beskrevet ovenfor under pkt. 2.3.1 og 5.1.1, i dokumentationsmaterialet gentagne dosis-toksicitet studier udført på rotter, kaniner, hunde og Cynomolgus-aber. Hos rotter, der havde de højeste doser, sås blæreslimhinde-hyperplasi og irritation, hudirritation med ulcerationer, ventrikelmucosa ulcerationer og testesforandringer med kæmpecelle-degeneration med nedsat spermatidtal. Rotteforsøgene viste således hudforandringer, hvilket i forbindelse med godkendelsen blev tilskrevet artsspecifikke ændringer i rotternes zink-metabolisme. Hos de øvrige arter heriblandt aberne sås ikke tilsvarende reaktioner. Der fremlagdes med godkendelsen referencer til publicerede studier, der understøttede, at rotternes reaktioner skyldtes forandringer i zink-metabolismen.

I dokumentationsmaterialet fandtes ligeledes som redegjort for i Lægemiddelstyrelsens redegørelse en undersøgelse, der sammenligner Omniscan med Magnevist¹³², og hvori det konstateredes, 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 nyrerne. De tilsvarende tal for Magnevist efter 7 dage var henholdsvis 0,03 % og 0,06 %. Af studiet fremgår det ikke ved, i hvilken form gadolinium er efterladt i kroppen.

Et yderligere studie på mus¹³³ 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. Disse undersøgelser er ikke tillagt særlig betydning ved vurderingen.

¹³² Gadolinium retention after seven days in liver and kidneys of Sprague Dwley rats following a single intravenous administration of S-041 injection or gadopentetate dimeglumine, SAL study 89-52, 14 December 1989.

¹³³ 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.

Sundhedsstyrelsen har ikke i forbindelse med godkendelsen modtaget eller selv inddraget artiklen fra 1992 i Magnetic Resonance Imaging og fra The Mosby Year Book 1992.

Artiklen i Magnetic Resonance Imaging vedrører specifikt frigivelsen af gadolinium i kroppen. Det fremgår af artiklen fra Magnetic Resonance Imaging, at mus fik injiceret 7 forskellige radioaktive (Gd-153) gadoliniumkomplekser intravenøst, heriblandt stoffer svarende til kontrastmidlerne Gadovist, Prohance, Dotarem, Magnevist og Omniscan. Det fremgår af det gennemførte studie, at de 5 kontrastmidler blev udskilt hurtigt med urinen. Efter henholdsvis 7 og 14 dage efter indsprøjtningen kunne det konstateres, at der var omkring 10 gange så meget radioaktivitet tilbage i de mus, der havde fået Gadovist og Omniscan, som i mus, der havde fået Prohance, Dotarem eller Magnevist.

Af Mosby Year Book 1992, som også omtaler stabilitet og toksicitet af MR-kontrastmidler, følger det:

"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."

Det blev således konkluderet i Mosby Year Book 1992, at de kliniske erfaringer med gadoliniumforbindelser generelt viser, at de er effektive, sikre og veltolererede.

Sundhedsstyrelsen havde efter lægemiddelloven en forpligtelse til at sikre, at der forelå den fornødne og sikre dokumentation, der gjorde det muligt for Sundhedsstyrelsen at afgøre, hvorvidt der var den nødvendige gunstige virkning af lægemidlet sammenholdt med de foreliggende risici. Uanset officialmaksimen og Sundhedsstyrelsens forpligtelse til at sikre sagens oplysning, så er der tale om en godkendelsessag, hvor det er ansøgeren, der har en forpligtelse til at tilvejebringe den fornødne og korrekte dokumentation med henblik på netop at dokumentere den gunstige virkning af lægemidlet sammenholdt med de foreliggende risici.

Der er efter min vurdering i den foreliggende sag intet grundlag for hverken videnskabeligt eller juridisk at konkludere, at Sundhedsstyrelsen burde have foretaget egne litteratursøgninger.

Jeg fremhæver i den forbindelse, at Omniscan oprindeligt var kontraindiceret til nyrepatienter, og at der forelå anerkendte videnskabelige forklaringer på påvirkningen af rotterne i de toksikologiske forsøg, samt at det var konkluderet, at den form for gadolium, der var aflejret i kroppen, kunne udskilles. Der er derfor efter min opfattelse intet belæg for at antage, at Sundhedsstyrelsen ville være nået til en anden konklusion, hvis man havde været bekendt med eksempelvis artiklen fra Mosby Year Book 1992.

Det er min vurdering efter at have konsulteret den lægefaglige ekspert, at der forelå det nødvendige, velunderbyggede, videnskabelige grundlag for, at Sundhedsstyrelsen kunne godkende Omniscan med den på daværende tidspunkt ønskede indikation og de foreliggende kontraindikationer. Dette uanset, at de to tidligere omtalte artikler fra 1992 ikke var medtaget i dokumentationen.

Samtidig vurderer jeg det som sandsynligt, at Lægemiddelstyrelsen var nået til samme konklusion vedrørende godkendelsen, såfremt de to artikler havde været fremsendt med ansøgningen, sådan som Lægemiddelstyrelsen også antyder i sin redegørelse om Omniscan.

Jeg er derfor af den opfattelse, at godkendelsesgrundlaget var tilstrækkeligt til, at Sundhedsstyrelsen kunne godkende Omniscan, hvorfor godkendelsesgrundlaget vurderet fra Sundhedsstyrelsens side var i overensstemmelse med gældende lovgivning.

Produktinformationen vurderer jeg også var i overensstemmelse med gældende lovgivning.

Jeg finder derfor ikke anledning til at udtale kritik af Sundhedsstyrelsens lægemiddelaflandning i forbindelse med godkendelsen af Omniscan i 1994.

6.1.2 **Ændringerne til godkendelsen**

6.1.2.1 **Ændringer til godkendelsen, som ikke giver anledning til at udtale kritik af Sundhedsstyrelsen/Lægemiddelstyrelsen**

Det faktuelle forløb er beskrevet ovenfor under pkt. 5.1.2 og 5.1.4 samt pkt. 5.1.6 og 5.1.7, mens de relevante retsregler er gennemgået i pkt. 3.1.

Sundhedsstyrelsens oprindelige godkendelse af Omniscan fra 1994, herunder det godkendte produktresumé, er siden hen blevet ændret en række gange efter anmodning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Den 28. februar 1994 ansøgte Nycomed A/S om ændring af produktresuméet for Omniscan.

Nycomed ønskede blandt andet at få ændret kontraindikationen fra "nyrefunktionsnedsættelse" til "svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)" samt anført som særlige advarsler:

- "overfølsomhedsreaktioner kan forekomme i sjældne tilfælde"
- "anafylaktisk chok er set i forbindelse med beslægtede produkter"

Som dokumentation for ændringen vedrørende kontraindikationen fremsendtes en rapport fra et studie på 10 patienter med nedsat nyrefunktion, som havde modtaget Omniscan i en dosis på 0,1 mmol/kg legemsvægt. Konklusionen på studiet var, at Omniscan var veltoleret i den lille gruppe patienter.

Antallet af forsøgspersoner er ud fra en lægefaglig vurdering tilstrækkelig, idet der er tale om et toksitetsstudie og henset til, at der er tale om en begrænset gruppe patienter, hvorfra forsøgspersoner kan inkluderes.

Sundhedsstyrelsen godkendte den 22. juli 1994 ovennævnte ændringer. Herudover blev der til kontraindikationen for personer under 18 år tilføjet: "da erfaring med Omniscan savnes hos disse".

Den 6. december 1994 ansøgte Nycomed A/S om at måtte udvide doseringen for Omniscan på 0,1 mmol/kg legemsvægt til også at omfatte en dosering på 0,3 mmol/kg legemsvægt ved formodning om hjernemetastaser. Samtidig ønskedes anvendelsesområdet for Omniscan ændret til både at omfatte voksne og børn over 6 mdr.

Dokumentationen bilagt ansøgningen bestod af:

- Expert report on the clinical documentation - Higher dosage, 15 July 1993, by Dr. med Hans-Jørgen Smith, med henvisninger og baseret på 11 bilagte referencer
- Expert report on the clinical documentation - Paediatrics, 9 February 1995, by Dr. med Hans-Jørgen Smith, med henvisninger og baseret på 6 bilagte referencer

Som dokumentation for den øgede dosering fremlagdes 11 kliniske studier vedrørende sikkerhed og virkning for 0,3 mmol/kg over for 0,1 mmol/kg-doseringen og over for MR-kontrastmidlet Magnevist. I studierne indgik i alt ca. 600 patienter.

Der forelå ingen dokumentation for påvirkningen med en dosis på 0,3 mmol/kg legemsvægt af patienter med nyrefunktionsnedsættelse, men ikke svær

nyreinsufficiens, jf. den ovenfor omtalte ændring af kontraindikationen den 22. juli 1994. Den udvidede dosis var således ikke testet på den gruppe af nyrepatienter, som ved ændringen den 22. juli 1994 nu også var omfattet af indikationen for Omniscan.

Efter konsultation med professor Ahlström vurderer jeg, at det havde været optimalt såfremt Lægemiddelstyrelsen at have anmodet om yderligere dokumentation for den gruppe af nyrepatienter, som var omfattet af indikationen, og for hvem den udvidede dosis på 0,3 mmol/kg ikke var testet. Jeg finder dog ikke grundlag for at udtale egentlig kritik over for Lægemiddelstyrelsen som følge heraf.

Den 9. august 1995 godkendte Sundhedsstyrelsen på dette grundlag en ændring i dosis for den nævnte indikation samt en udvidelse af indikationen til børn over 6 mdr.

Den 14. marts 1996 ansøgte Nycomed A/S om at få udvidet den i forvejen godkendte indikation for Omniscan til også at omfatte "generel MRI", og ikke blot MR-scanning for hjernemetastaser.

Dokumentationen bilagt ansøgningen bestod af:

- Expert report on the clinical documentation - Body indication, 2 June 1995 by Henrik S. Thomsen, M.D., dr.med., med henvisninger og baseret på 16 bilagte referencer

Der var fremlagt dokumentation for studier af en række organsystemer - hoved og hals, (167 patienter), ekstremiteter (149 patienter), abdomen/pelvis (130 patienter), mamma (58 patienter), mamma, abdomen, pancreas, lever, nyrer, prostata og blære (130 patienter) og angiografi (100 patienter).

I alt 99 børn fra 9 mdr. til 18 år blev behandlet i studierne.

På dette grundlag godkendte Sundhedsstyrelsen 31. juli 1996 udvidelsen af indikationen til generelt at omfatte MR-scanning.

Det fremgår af produktresuméet for Omniscan efter godkendelsen af udvidelsen, at den godkendte dosis var "0,1 mmol/kg legemsvægt evt. 0,3 mmol/kg legemsvægt". Efter konsultation med professor Ahlström finder jeg, at Lægemiddelstyrelsen ved en optimal sagsbehandling havde beskrevet de situationer, hvor en dosis på 0,3 mmol/kg kunne anvendes, mere udførligt. Dette fremgår ligeledes af den interne e-mail fra Per Helboe af 12. februar 2009

"I afsnittet om generel MRI angives som dosering 0,1 mmol/kg legemsvægt evt. 0,3 mmol/kg legemsvægt. I modsætning til CNS afsnittet (jf. omtalen i 4.2.2) angives der ingen kriterier for, under hvilke omstændigheder, der med fordel kan anvendes 0,3 mmol/kg legemsvægt."

Jeg finder dog ikke grundlag for at udtale kritik af Lægemiddelstyrelsen som følge heraf.

Ved ansøgning af 21. maj 1999 ansøgte Nycomed Imaging AS om ændring af anvendelsesområdet for Omniscan til også at dække CNS-undersøgelser af børn under 6 mdr. samt om tilladelse til at tilføje en række yderligere meget sjældne bivirkninger - diarré, dyspnø, rysten, angst, takykardi, ledsmerter, synsforstyrrelser, brystsmarter.

Dokumentationen bilagt ansøgningen består af:

- Expert report on the clinical documentation - Paediatrics use in children under 6 months, 23 March 1999, af dr.med Hans-Jørgen Smith, med henvisninger og baseret på 1 bilagt reference

Til støtte for ansøgningen om udvidelse til børn under 6 mdr. fremlægges dokumentation for et åbent studie gennemført med børn under 6 mdr.

De ansøgte ændringer blev godkendt af Lægemiddelstyrelsen den 17. august 1999.

Amersham Health AS ansøgte den 11. april 2005 om udvidelse af indikationen for Omniscan til at omfatte:

"Til kardiologisk MRI undersøgelser er produktets indikationer undersøgelser af koronar arteriel sygdom ved myokardisk perfusions MRI (stress/hvile og sene undersøgelser), detektion og lokalisation af koronar arterielle sygdomme og differentiering mellem områder med iskæmi og infarkt hos personer med en kendt eller mistænkt koronar arteriel sygdom."

Derudover søgtes også om tilføjelse af specielle doserings- og indgivelsesmåder ved koronar arteriel sygdom.

Ansøgningen var baseret på 5 referencer, heraf 4 kliniske studier.

Lægemiddelstyrelsen godkendte den 29. juli 2005 den ansøgte ændring.

Det ændrede produktresumé er dateret 1. august 2005.

Ud fra den fremlagte dokumentation vurderer jeg, at ovennævnte godkendelser af ændringerne i produktresuméet for Omniscan er behandlet lægefagligt og juridisk korrekt. Jeg har derfor ikke fundet anledning til at udtale kritik over for Sundhedsstyrelsen eller Lægemiddelstyrelsen i denne anledning.

6.1.2.2 **Fjernelse af kontraindikationen 30. marts 1998 for patienter med "svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)"**

Det faktiske forløb er beskrevet ovenfor under pkt. 5.1.5, mens de relevante retsregler er gennemgået i pkt. 3.1.

Ved ansøgning af 22. juli 1997 ansøgte Nycomed Imaging A/S om Lægemiddelstyrelsens godkendelse af to ændringer til Omniscans produktresumé. Ændringerne vedrørte fjernelsen af kontraindikation "svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)", og den anden ændring vedrørte tilføjelsen af anafylaktisk chok som en signifikant ny bivirkning.

Som støtte for anmodningen om fjernelse af kontraindikationen fremlagde Nycomed som dokumentation professor, dr.med. Henrik Thomsens ekspertrapport af 29. april 1997 med titlen "Omniscan (Gadodiamide) Injection 0,5 mmol/ml, Patients with impaired renal function". Rapporten viste, at Omniscan i doser på 0,1 mmol/kg legemsvægt var sikre og veltolererede ved brug hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min) eller hos patienter med terminal nyresvigt i dialysebehandling.

Af den medicinske voteringsprotokol vedrørende de ønskede ændringer, foretaget af votør overlæge Carsten Sand Petersen, fremgår under pkt. 4.3 vedrørende kontraindikationen følgende i forhold til de ansøgte ændringer:

*"4.3 (som vedrører kontraindikationen)
"Overfølsomhed for Omniscan" er anført. Er acceptabelt. Specielt betræffende for anafylaktiske reaktioner (se nedenfor)
Tilføjelsen kan godkendes."*

Det fremgår af voteringsprotollen, som i forhold til andre voteringsprotokoller vedrørende Omniscan er bemærkelsesværdigt kortfattet, at votøren havde misforstået den ønskede ændring af produktresuméet. Votøren tog således ikke stilling til den ønskede fjernelse af kontraindikationen, men fremførte i stedet, at indsættelsen af kontraindikationen "overfølsomhed for Omniscan" kunne accepteres.

Der er ingen dokumentation for, at der er foretaget en medicinsk vurdering, for så vidt angår fjernelsen af kontraindikationen, og voteringen har ikke været forelagt Registreringsnævnet.

Ud fra voteringsprotokollen vurderer jeg, at Lægemiddelstyrelsen i en række forhold har begået fejl og forsømmelser i sagsbehandlingen.

Indstillingen fra sagsbehandleren til den medicinske votør er meget kortfattet og henviser således blot til selve ansøgningen fra Nycomed og oplister de punkter i produktresuméet, som ansøgningen vedrører.

Hertil kommer, at selve den medicinske votering er særdeles mangelfuld. Votøren misforstår den ønskede fjernelse af kontraindikationen og tror fejlagtigt, at ansøgningen vedrører et ønske om at tilføje sætningen "overfølsomhed over for Omniscan". Denne sætning fremgik imidlertid allerede af produktresuméet, og allerede af den grund burde det have været klart for votøren, at han havde misforstået anmodningen.

Endvidere fremgik det klart af ansøgerens brev, at anmodningen vedrørte et ønske om at fjerne kontraindikationen. Samtidig var ansøgerens brev vedlagt en meget omfattende ekspertrapport og 5 kliniske studier, som alle vedrørte forsøg med Omniscan på nyrepatienter. Efter en koncentreret gennemgang af selve ansøgningen om ændring af produktresuméet og/eller den vedlagte dokumentation, ville det således have været åbenbart for vedkommende, at ansøgeren ønskede en fjernelse af kontraindikationen.

Når den medicinske votør alligevel har misforstået ansøgningen, tyder det på, at hverken selve ansøgningen eller den vedlagte dokumentation blev gennemgået - i hvert fald ikke med den fornødne koncentration - af den medicinske votør i forbindelse med godkendelsen.

Endelig opdagede den sagsbehandler, som viderebehandlede ansøgningen, ikke, at den medicinske votør havde misforstået ansøgningen, ligesom ansøgningen ikke blev forelagt for Registreringsnævnet, hvilket de øvrige ansøgninger vedrørende Omniscan alle var blevet.

Samtidig er der ikke dokumentation for, at der skulle være foretaget en faglig vurdering af den vedlagte ekspertrapport, som vedrørte forsøg med en dosis på 0,1 mmol/kg, sammenholdt med den generelt godkendte dosis for Omniscan på 0,3 mmol/kg. Da der således ikke forelå kliniske forsøg med nyrepatienter med en dosis på mere end 0,1 mmol/kg, havde det efter min vurdering været naturligt at overveje at nedsætte den tilladte dosis for nyrepatienter til 0,1 mmol/kg i stedet for at fastholde den generelt tilladte dosis på 0,3 mmol/kg. Også dette forhold giver efter min vurdering grundlag for at udtale kritik af Lægemiddelstyrelsen.

I den sammenhæng er det også bemærkelsesværdigt, at da Lægemiddelstyrelsen efterfølgende ved godkendelsen 17. august 1999 udvidede indikationen for Omniscan til børn under 6 mdr., hvor nyrefunktionen kan sammenlignes med svær nyreinsufficiens hos voksne, skete dette i modsætning til ophævelsen af kontraindikationen for nyrepatienter kun ved anvendelse af normaldosis på 0,1 mmol/kg legemsvægt. Dette indikerer også, at der ikke er foretaget nogen faglig vurdering ved fjernelsen af kontraindikationen i 1998.

Det følger endvidere af den medicinske voteringsprotokol, at der ikke er foretaget en faglig vurdering af, at den fremlagte dokumentation ikke forholder sig til mulige langtidsvirkninger ved anvendelse af kontraststoffet på nyrepatienter eller til virkningen ved flere kumulerede doser over en periode.

Ovenstående bekræftes også af en e-mail fra Per Helboe til Karsten Jørgensen af 12. februar 2009, hvortil var vedhæftet udklip fra Omniscan-redegørelsen med bemærkninger, at fjernelsen af kontraindikationen ikke blev håndteret fagligt korrekt, og at der ikke blev foretaget en egentlig faglig vurdering af sagen.

Den 30. marts 1998 meddelte Lægemiddelstyrelsen, at man kunne acceptere de ansøgte ændringer, og kontraindikationen for nyrepatienter blev således fjernet. Dette medførte, at Omniscan med den generelt godkendte dosis på 0,3 mmol/kg nu også måtte anvendes til nyrepatienter.

Forudsætningen for en godkendelse af en variationsansøgning fra indehaveren af markedsføringsindehaveren var i 1998 - og er stadig - 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, jf. lægemiddelovens § 26 og forarbejderne til 1975-lægemiddelovens § 15.

Betingelserne for godkendelsen af variationsansøgningen af 22. juli 1997 kan ikke anses for opfyldt, da Lægemiddelstyrelsen som beskrevet slet ikke foretog en konkret faglig vurdering af ønsket om fjernelse af kontraindikationen. Den fremsendte lægefaglige dokumentation blev således ikke gennemgået, ligesom der ikke blev foretaget en egentlig vurdering af forholdet mellem ulemper og risici ved en fjernelse af kontraindikationen, herunder om den fremlagte dokumentation var tilstrækkelig i forhold til den ønskede ændring.

Som konsekvens heraf vurderer jeg også, at Lægemiddelstyrelsens sagsbehandling i forbindelse med godkendelsen af fjernelsen af kontraindikationen i 1998 ikke levede op til det almindelige forvaltningsretlige princip om god forvaltningsskik.

Jeg finder derfor på baggrund af den fremlagte skriftlige dokumentation, at Lægemiddelstyrelsen har begået alvorlige fejl og forsømmelser i forbindelse med den samlede sagsbehandling af godkendelsen af fjernelsen af kontraindikationen i 1998.

Det bemærkes i forhold til de udenlandske godkendelser af at fjerne kontraindikationen, at de ikke alle er identiske med den danske. I Tyskland godkendtes fjernelsen med en tilknyttet dosisbegrænsning på 0,1 mmol/kg legemsvægt, og i Spanien blev fjernelsen godkendt med en anbefalet dosis til nyrepatienter på 0,1 mmol/kg legemsvægt. I Frankrig ses dosisudvidelsen generelt ikke at være tilladt, hvorfor 0,1 mmol/kg legemsvægt er den godkendte dosis også for nyrepatienter. I Storbritannien er der

ligeledes betingelser for godkendelsen, idet der ved nyrepatienter skal gå mindst 7 dage, inden ny administration af stoffet kan ske, og dosis ved whole body er begrænset til 0,1 mmol/kg legemsvægt. En tilnærmelsesvis tilsvarende godkendelse eksisterer i Holland.

Det forhold, at fjernelsen af kontraindikationen også blev godkendt i en række andre lande, kan således efter min vurdering ikke fritage Lægemedelstyrelsens sagsbehandling for kritik, da Lægemedelstyrelsen som beskrevet slet ikke foretog en faglig vurdering af den fremlagte dokumentation, og da fjernelsen af kontraindikationen dermed under ingen omstændigheder kan have været fagligt begrundet.

6.1.2.3 **Lægemedelstyrelsens bidrag til besvarelse af spørgsmål til ministeren**

Det faktiske forløb er beskrevet ovenfor under pkt. 5.6.2 og 5.6.3.

I Lægemedelstyrelsens redegørelse om Omniscan af 27. marts 2008 vedrørende fjernelsen af kontraindikationen i 1998 anføres det:

"Det fremgår ikke af sagen, at der blev foretaget en specifik vurdering af ønsket om at få kontraindikationen slettet."

Som beskrevet i ovenstående punkt, fandt Lægemedelstyrelsen efterfølgende ud af, at godkendelsen af fjernelsen af kontraindikationen i 1998 ikke var blevet håndteret fagligt korrekt. Dette fremgår som nævnt af e-mail af 12. februar 2009 fra Per Helboe til Karsten Jørgensen og Henrik G. Jensen, med kopi til Jytte Lyngvig.

Det fremgår ikke af det fremlagte materiale, at nogle af modtagerne skulle have svaret på e-mailen, eller at Lægemedelstyrelsen senere er kommet frem til en anden konklusion end den, som fremgår af e-mailen.

Ministeriet anmodede Lægemedelstyrelsen om bidrag til besvarelse af spørgsmål 256-262 og spørgsmål S 1188 ved e-mail af 12. februar 2009¹³⁴. Denne e-mail er dagen efter den 13. februar 2009 sendt fra adressen "LÆGEMIDDELSTYRELSEN" til adressen "Journalen". På e-mailen er nu påsat et stempel med overskriften "Folketingsspørgsmål". Under overskriften er tre rubrikker, hvoraf den ene har teksten "Godkendes af direktøren". Der er sat kryds ud for denne rubrik, og i bunden af stemplet er indsat initialerne KJ¹³⁵.

¹³⁴ E-mail af 12. februar 2009 fra specialkonsulent Hanne Bonne Jørgensen til Lægemedelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen, j.nr. 1121-874.

¹³⁵ Det bemærkes, at initialerne er svære at tyde på den kopi, som er fremlagt i det modtagne materiale, men at de ligner bogstaverne KJ.

Lægemiddelstyrelsen afgav bidrag til besvarelsen af folketingsspørgsmål nr. S 1188 den 16. februar 2009 og til nr. 256 den 26. februar 2009. Begge spørgsmål vedrørte fjernelsen af kontraindikationen for Omniscan i 1998¹³⁶, og Lægemiddelstyrelsen afgav deres bidrag efter den 12. februar 2009, hvor den interne e-mail vedrørende sagsbehandlingen i 1998 var blevet rundsendt.

Lægemiddelstyrelsen informerede imidlertid ikke offentligheden om sin opdagelse, på trods af at Lægemiddelstyrelsen i sin redegørelse om Omniscan blandt andet lagde vægt på, at anmodningen om fjernelsen af kontraindikationen var ledsaget af en ekspertrapport fra professor, dr.med. Henrik Thomsen. En ekspertrapport, som Lægemiddelstyrelsen altså ikke gennemgik i forbindelse med fjernelsen af kontraindikationen.

Lægemiddelstyrelsen har på min forespørgsel oplyst, at det vurderes fra spørgsmål til spørgsmål, om styrelsens bidrag til folketingsspørgsmål skal godkendes af direktøren. Ud fra stemplet på e-mailen af 13. februar 2009 vurderer jeg, at besvarelsen af spørgsmålene 256-262 og S 1188 skulle godkendes af direktør Jytte Lyngvig, inden besvarelsen indsendtes til ministeriet.

Lægemiddelstyrelsens bidrag til besvarelsen af spørgsmål 256 blev sendt fra Karsten Jørgensen, med kopi til Jytte Lyngvig, Per Helboe og Morten Dahl Nielsen (Forbrugersikkerhed, Jura & Reklamer), til ministeriet den 26. februar 2009. Inden da, den 24. februar 2009, fremsendte Karsten Jørgensen udkast til besvarelse på spørgsmål 256-262 til Jytte Lyngvig, Per Helboe og Morten Dahl Nielsen og bad om deres bemærkninger. Den 25. februar 2009 besvarede Jytte Lyngvig e-mailen og anførte, at hun havde indsat kommentarer til svaret på spørgsmål 259. Det fremgår ikke af det forelagte materiale, at Jytte Lyngvig skulle have haft bemærkninger til udkastet til besvarelsen af de øvrige spørgsmål. Per Helboe svarer ligeledes på Karsten Jørgensens e-mail af 24. februar 2009¹³⁷ og anfører blandt andet:

"Vedr. 256 svarer vi korrekt på, hvad der var den til grund liggende dokumentation, men vi oplyser ikke Lægemiddelstyrelsens vurdering heraf.

Alt efter hvor skarpe de er i Sundhedsudvalget kan vi måske forvente et opfølgende spørgsmål herom."

¹³⁶ Spørgsmål 256: "I 1998 blev kontraindikationen for patienter med nedsat nyrefunktion fjernet fra Omniscans produktresumé. Ministeren bedes, som lovet under besvarelsen af samrådsspørgsmål Q og R den 4. februar 2009, uddybe baggrund herfor. Ministeren bedes endvidere oplyse, hvornår de øvrige EU lande fjernede kontraindikationen."

Spørgsmål S 1188: "Er ministeren ikke enig i, at Lægemiddelstyrelsen har et stort medansvar for Omniscan-skandalen, når den har godkendt behandlinger, hvor man anvender tre gange så store doser som den, der indgår i en standardbehandling?"

¹³⁷ J.nr. 1121-874.

Det fremgår ikke af det forelagte materiale, at Per Helboe skulle have haft bemærkninger til udkastet til besvarelsen af de øvrige spørgsmål.

Bidraget til besvarelsen af spørgsmål S 1188 blev sendt fra Karsten Jørgensen med kopi til Jytte Lyngvig og Per Helboe den 16. februar 2009. Inden da, den 13. februar 2009, fremsendte Karsten Jørgensen ved e-mail udkast til besvarelse på spørgsmålet til Jytte Lyngvig og Per Helboe med anmodning om kommentarer til udkastet¹³⁸. Per Helboe svarer på e-mailen senere samme dag, med enkelte kommentarer. Det fremgår ikke af det forelagte materiale, at Jytte Lyngvig skulle have svaret på e-mailen fra Karsten Jørgensen af 13. februar 2009.

Det fremgår ligeledes ikke udtrykkeligt af den fremlagte dokumentation, at Jytte Lyngvig skulle have godkendt besvarelsen af spørgsmål 256 og S 1188. Det er imidlertid min vurdering, at det må anses som sandsynligt, at Jytte Lyngvig har været bekendt med - og dermed i hvert fald indirekte har godkendt - indholdet af besvarelsene. Denne vurdering baseres for det første på, at besvarelsene ifølge stempel på e-mailen af 12. februar 2009 fra ministeriet skulle godkendes af direktøren, og for det andet på, at Jytte Lyngvig direkte er blevet anmodet om at kommentere på udkast til besvarelsen af begge spørgsmål og for så vidt angår spørgsmål 256-262 ligeledes har svaret tilbage på anmodningen.

Da besvarelsen af både spørgsmål 256 og S 1188 blev indsendt til ministeriet efter den 12. februar 2009, hvor den interne mail med forklaring af sagsforløbet i 1998 blev rundsendt, var Lægemiddelstyrelsen således på tidspunktet for besvarelsen vidende om de nærmere omstændigheder omkring fjernelsen af kontraindikationen i 1998.

Karsten Jørgensen, Jytte Lyngvig og Per Helboe havde alle modtaget den interne e-mail af 12. februar 2009 og havde derved alle kendskab til de nærmere omstændigheder omkring sagsbehandlingen vedrørende fjernelsen af kontraindikationen.

På trods heraf nævnte Lægemiddelstyrelsen ikke i sine bidrag til besvarelsen af spørgsmålene, at de nu kendte til de reelle omstændigheder vedrørende sagsbehandlingen, men gentog i stedet den sagsfremstilling, som var blevet fremsat i redegørelsen om Omniscan. Dette på trods af, at oplysningerne i den interne mail af 12. februar 2009 utvivlsomt var af relevans for besvarelsen af spørgsmålene.

Det må antages, at Lægemiddelstyrelsen efter almindelige forvaltningsretlige principper har en forpligtelse til at svare korrekt og fyldestgørende på spørgsmål fra Ministeriet for Forebyggelse og Sundhed, som er ressortministerium for styrelsen. Det nuværende system, hvor ministeriet anmoder de underliggende sagkyndige direktorater/styrelser

¹³⁸ J.nr. 1121-874.

om bidrag til besvarelse af faglige spørgsmål over for Folketinget, nødvendiggør således, at ministeriet kan stole på besvarelserne fra direktoraterne/styrelserne.

Ud fra det fremlagte materiale er det derfor min vurdering, at Lægemiddelstyrelsen tilbageholdt relevante oplysninger fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, og dermed fra Folketinget, ved ikke at svare fyldestgørende på de to folketingsspørgsmål. Jeg finder dermed, at Lægemiddelstyrelsen har begået alvorlige fejl og forsømmelser i forbindelse med besvarelse af de to folketingsspørgsmål i februar 2009.

6.1.3 **Bivirkningsindberetning fra 2003 fra Bispebjerg Hospital**

Det faktiske forløb er beskrevet ovenfor under pkt. 5.2.2, og de relevante regler er gennemgået i pkt. 3.3.

Lægemiddelstyrelsen modtog den 28. februar 2003 indberetningen fra læge Lars Erik Bryld, Bispebjerg Hospital, vedrørende Omnican. Indehaveren af markedsføringstilladelsen modtog kopi af indberetningen fra Lægemiddelstyrelsen den 10. marts 2003.

Det fremgår af indberetningen, at bivirkningen beskrives som: "*Myalgier Arthralgier. Behandlet med prednisolon og imurel. Subcutane noduli*"¹³⁹. Bivirkningsindberetningen nævner således intet om NSF eller NFD.

Den pågældende indberetning blev nævnt i bilag 6.5, side 5, i PSUR nr. 15 (data lock 31. juli 2003) vedrørende Omnican fra indehaveren af markedsføringstilladelsen. Heller ikke her blev NSF eller NFD nævnt som en mulighed, og indehaveren af markedsføringstilladelsen når til den konklusion, at der er tale om en kendt alvorlig bivirkning i form af meget alvorlig allergisk reaktion samt en påvirkning af restnyrefunktionen.

Patientklagenævnet anerkendte i juni 2003, at patienten var afdøet ved døden som følge af en allergisk reaktion, som var en kendt og uundgåelig bivirkning i forbindelse med brugen af Omnican.

Patientforsikringen orienterede indehaveren af markedsføringstilladelsen, behandlingsstedet og ministeriet om afgørelsen.

Der foreligger ikke dokumentation for, at Lægemiddelstyrelsen skulle have modtaget underretning om bivirkningsindberetningen fra Patientforsikringen ved anerkendelsen i

¹³⁹ Bivirkningsindberetning fra Bispebjerg Hospital 2002/0431, j.nr. 0811-1322 og j.nr. 3202-2432.

2003, og praksis med orienterende kopi til Lægemedelstyrelsen fra Patientklagenævnet blev først indført i november 2003.

Der er ligeledes ikke dokumentation for, at ministeriet skulle have orienteret Lægemedelstyrelsen om udfaldet af den konkrete sag, eller at Patientforsikringen skulle have fremsendt erstatningsopgørelser udarbejdet i sagen efter november 2003 til Lægemedelstyrelsen.

Set retrospektivt er der formentlig ingen tvivl om, at denne bivirkningsindberetning altid burde have været klassificeret som NSF. Der er imidlertid ikke grundlag for at udtale, at Lægemedelstyrelsen på trods af de rapporterede symptomer allerede i 2003 skulle have erkendt eller haft mistanke om, at der var tale om NSF.

Det er derfor min vurdering, at der ikke er grundlag for at udtale kritik af Lægemedelstyrelsen i forhold til håndteringen af bivirkningsindberetningen i 2003.

Samtidig er det min vurdering, at ministeriet af samme grunde ikke burde have erkendt, at der var tale om NSF.

Det er derfor min vurdering, at der heller ikke er grundlag for at udtale kritik over for ministeriet som følge af håndtering af anerkendelsen af sagen i Patientforsikringen i 2003.

Derimod undres jeg over, at ministeriet ikke fandt anledning til af sig selv at orientere den kompetente myndighed, Lægemedelstyrelsen, om udfaldet af Patientforsikringens sag.

6.1.4 **Bivirkningsindberetninger, herunder PSUR'er**

Det faktiske forløb er beskrevet ovenfor under pkt. 5.2, og de relevante regler er beskrevet i pkt. 3.3.

Efter gennemgang af samtlige PSUR'er fra før erkendelsen af NSF og relationen til Omniscan/gadolinium er der ikke fundet holdepunkter for, at rapporter om NSF generelt er blevet overset.

Fem af de indgivne indberetninger er af en sådan karakter, at der - set retrospektivt - formentlig har været tale om NSF, og det ene tilfælde, som blev indberettet som anafylaktisk chok med dødelig udgang fra 2003, blev i 2006 omklassificeret til NSF, hvilket det første danske tilfælde fra 2002 ligeledes blev. Det første tilfælde indberettet i USA i 2004 er også siden hen blevet omklassificeret til NSF.

Henset til at NSF var en relativ ukendt og sjælden sygdom, hvor det er svært at skelne symptomerne fra andre symptomer i det komplekse billede, som typisk omgiver nyrepatienter, har der ikke været grundlag for, at Lægemiddelstyrelsen med den viden, man besad, inden bivirkningsindberetningerne fra Herlev Hospital blev indgivet i 2006, skulle have set en sammenhæng mellem Omniscan og NSF.

I den forbindelse bemærkes det specifikt, at indberetningen fra 2003, hvor Patientforsikringen tilkender patienten erstatning som følge af lægemiddelskade baseret på en allergisk reaktion, ikke ifølge dokumentationen har været kendt for Lægemiddelstyrelsen ud over selve bivirkningsindberetningen, og der er ikke grundlag for, at Lægemiddelstyrelsen burde have mistænkt de indrapporterede bivirkninger som værende andet end det af producenten angivne anafylaktiske chok, der var en kendt bivirkning ved Omniscan.

Lægemiddelstyrelsen fik således ikke - og burde ikke have fået - mistanke om sammenhængen mellem Omniscan og NSF før den 16. marts 2006. Det er på den baggrund min vurdering, at der ikke er grundlag for at udtale kritik af Lægemiddelstyrelsen som følge af behandlingen af bivirkningsindberetninger frem til marts 2006.

6.1.5 **Indberetninger af NSF fra Herlev Hospital**

Det faktiske forløb er beskrevet ovenfor i pkt. 5.2.3 og 5.4.1, mens de relevante regler er beskrevet i pkt. 3.2 og 3.3.

1. reservelæge Peter Marckmann fra nefrologisk afdeling på Herlev Hospital indberettede den 16. marts 2006 15 tilfælde af sygdommen NSF som bivirkning ved brugen af Omniscan til Lægemiddelstyrelsen. Af telefonsamtalen med Lægemiddelstyrelsen fremgår blandt andet:

"Læge Peter Marckmann fra Herlevs Nefrologiske afdeling ringede den 16/3-2006 og anmeldte mistanke om sammenhæng mellem alvorlig bivirkning mellem røntgenkontrastvæsken Omniscan fra Amersham og Sclerodermi i patienter med nyresvigt. Afdelingen overvejer herefter ikke at anvende kontrastvæsken mere.

[...]

*De har endvidere hørt Århus hvor der ikke er et tilfælde, men de bruger mindre doser. RH bruger det ikke, og har ingen sager haft."*¹⁴⁰

Peter Marckmann præciserede senere samme dag over for Doris Stenver:

¹⁴⁰ Telefonnotat vedrørende Peter Marckmanns telefoniske henvendelse til Lægemiddelstyrelsen 16. marts 2006 fra Bjarke Naver til Ulla Ryhl-Nielsen, sendt den 7. april 2006, j.nr. 3202-1447

*"Bare en præcisering - tilstanden ses tilsyneladende kun hos nyreinsufficente patienter og kaldes nefrogen fibroserende dermatopati - de seneste uger ændret til nefrogen systemisk fibrose. Tilstanden er gennemgået i nyligt nummer af Seminars in Arthritis and Rheumatism [...]. Den minder kun på nogle punkter om sclerodermi, specielt mht hudforandringerne."*¹⁴¹

De 15 indberetninger blev senere indsendt skriftligt til Lægemiddelstyrelsen, som modtog disse den 30. marts 2006 og videresendte indberetningerne til indehaveren af markedsføringstilladelsen den 7. april 2006.

I begyndelsen af maj 2006 modtog Lægemiddelstyrelsen yderligere 5 bivirkningsindberetninger vedrørende patienter på Herlev Hospital, og den 10. maj 2006 modtog styrelsen flere af bivirkningsindberetningerne som Safety Alerts vedrørende Omniscan fra indehaveren af markedsføringstilladelsen. I forlængelse heraf anmodede Lægemiddelstyrelsen indehaveren af markedsføringstilladelsen om en ekstraordinær PSUR.

Den 11. maj 2006 informerede Lægemiddelstyrelsen alle EU-medlemsstaterne om, at styrelsen havde modtaget 20 sager om NSF i relation til brugen af Omniscan. Dette skete som en Non Urgent Information.

Den 29. maj 2006 oplyste Lægemiddelstyrelsen på sin hjemmeside, at styrelsen havde igangsat en undersøgelse af den mulige sammenhæng mellem brugen af Omniscan og NSF.

Af intern korrespondance fra Lægemiddelstyrelsen mellem Steffen Thirstrup og Doris Stenver umiddelbart før offentliggørelsen af advarslen fremgår, at der i Lægemiddelstyrelsen var tvivl om, hvorvidt det overhovedet var relevant at advare om brugen af Omniscan på dette tidspunkt¹⁴².

Den 26. maj 2006 informerede indehaveren af markedsføringstilladelsen Lægemiddelstyrelsen om, at man ville orientere alle sine kunder globalt om situationen i overensstemmelse med den meddelelse, der ville blive offentliggjort på styrelsens hjemmeside. Derefter fremsendtes den 31. maj 2006 udkast til et "Dear Healthcare Professional Letter". I forbindelse med fremsendelsen anførte indehaveren af markedsføringstilladelsen at:

"[...]"

¹⁴¹ E-mail af 16. marts 2006 (14:32) fra Peter Marckmann, Herlev Hospital, til Doris Stenver, Lægemiddelstyrelsen, j.nr. 3202-1447.

¹⁴² E-mail-korrespondance af 24. maj 2006 mellem Doris Stenver og Steffen Thirstrup, j.nr. 3200-157/2007, og e-mail-korrespondance af 26. maj 2006 mellem Doris Stenver og Steffen Thirstrup, j.nr. 3200-157/2007.

*However, he [Doctor Mills (FDA)] is anxious that we get the attached communication out this week so that he can justify FDA's not filing a safety advisory. He prefers that GE Healthcare take the lead on this issue but made it clear that we should begin this week.
Do you agree that GE Healthcare send out this or an essentially similar letter within the territory of the European Union, preferably in co-ordination with the other regions?*

[...]"¹⁴³

Styrelsen godkendte i endelig form brevet den 1. juni 2006, men skrev samtidig til indehaveren af markedsføringstilladelsen:

*"Dear Dr. Lesley Smith
Thank you for the provided information.
The DDL [Dear Doctor Letter] is acceptable.*

Concerning the approval in other EU member states:

The correct procedure will be that you contact every other national authority to inform them of the intended posting of a DDL, in line with with your initiative some weeks ago, where you forwarded letters to all national regulatory authorities. This safety issue has not yet been discussed formally at the level of the EU, and has not (yet) been agreed at this level, that Danish Medicines Agency should act on behalf of the other MSs. But as I have explained on an earlier occasion, this could be the case in the near future, as we very often in the PHVWP choose such an arrangement - to appoint a rapporteur - when dealing with nationally authorised products.

I trust this information is helpful."¹⁴⁴

Den ovenfor i pkt. 5.4.1 citerede e-mail af 3. august 2006 fra Doris Stenver til Henrik Videbæk, hvori der refereres til et foreliggende "tekstforslag", kan ikke forstås på anden måde, at "Dear Healthcare Professional Letter" godkendt den 1. juni 2006 ikke blev udsendt.

Den 8. juni 2006 offentliggjorde US Food and Drug Administration (FDA) - den relevante amerikanske sundhedsmyndighed - en advarsel om brugen af Omniscan. Det fremgår af en e-mail fra FDA til Lægemiddelstyrelsen den 22. juni 2006, at FDA ligesom Lægemiddelstyrelsen ikke mente, at det endnu var dokumenteret, at der var en kausal sammenhæng mellem Omniscan og NSF. Det fremgår imidlertid, at de amerikanske sundhedsmyndigheder, FDA, for at være på den sikre side havde valgt midlertidigt at tage forholdsregler i form af anbefalinger ved anvendelsen af Omniscan og andre gadolinium-holdige kontraststoffer hos nyrepatienter, indtil problemstillingen var undersøgt nærmere. Af den amerikanske anbefaling fremgår det:

¹⁴³ E-mail af 31. maj 2006 fra Burkhard Roessink (GE Healthcare) til Doris Stenver, j.nr. 3200-1820

¹⁴⁴ E-mail af 1. juni 2006 fra Doris Stenver til Lesley Smith, j.nr. 3200-1820

"Physicians should be cautious regarding the use of gadolinium-containing contrast imaging agents, especially at high doses, in patients with advanced renal failure (those currently requiring dialysis or with a GFR \leq 15cc/min).

There are no data to determine the utility of dialysis to prevent or treat NSF/NSD in patients with decreased renal function who receive gadolinium contrast MRI. However, prompt dialysis of these patients will eliminate circulating gadolinium, with average gadolinium excretory rates of 78%, 96%, and 99% in the first to third hemodialysis sessions, respectively"

Den 3. august 2006 kontaktedes Lægemiddelstyrelsen af henholdsvis en specialeansvarlig overlæge på Sydvestjysk Sygehus og en overlæge på røntgenafdelingen på Rigshospitalet. Det fremgår af begge henvendelser, at lægerne ikke havde set meddelelsen på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside, men derimod havde hørt om den potentielle risiko ved brug af Omniscan/et kontrastmiddel gennem andre kilder.

Lægemiddelstyrelsen anfører selv i sit svar på henvendelserne samme dag, at de er klar over, at oplysninger på hjemmesiden ikke kommer ud til alle relevante personer, men at styrelsen ikke har ressourcer til at udsende breve. I øvrigt bemærker styrelsen, at der allerede foreligger et tekstforslag til et "Dear Healthcare Professional Letter" direkte til lægerne.

Først dagen efter, den 4. august 2006, dvs. ca 4 måneder efter de første indberetninger om NSF som bivirkning til Omniscan, pålægger Lægemiddelstyrelsen indehaveren af markedsføringstilladelsen at udsende et såkaldt "Dear Healthcare Professional Letter", der skulle orientere lægerne om den potentielle fare ved Omniscan. Dette brev blev udsendt den 7. august 2006 til 300 radiologer og 115 nefrologer.

Om dette forhold udtalte ministeren under samrådet i Folketingets Sundhedsudvalg den 23. april 2008:

"Jeg synes, at man kan diskutere, om kommunikationsformen var den rette, da Lægemiddelstyrelsen advarede om mistanken om den meget alvorlige bivirkning NSF. Som nævnt kommunikerer advarsler ved, at styrelsen lægger en kort tekst herom på sit netsted. Jeg anerkender at elektronisk kommunikation er fremtidens kommunikation, men i sager af så alvorlig karakter som denne, finder jeg, at vi for fremtiden må overveje en mere direkte kommunikationsform, hvis lignende situationer skulle opstå. F.eks. kunne det have været hensigtsmæssigt at supplere advarslen på netstedet med et godt gammeldags brev sendt direkte til samtlige sygehuse, relevante faglige selskaber eller sundhedspersoner. Og det vil jeg naturligvis tale med Lægemiddelstyrelsen om."

Jeg vurderer, at en række forhold i Lægemiddelstyrelsens håndtering af det ovenfor beskrevne forløb giver anledning til kritik.

6.1.5.1 Kritikpunkter

Lægemiddelstyrelsen har i medfør af lægemiddellovens § 14 og forvaltningsretlige grundsætninger en pligt til at reagere rettidigt, adækvat og effektivt, hvis forholdet mellem fordele og risici ved et lægemiddel ikke er gunstigt, hvilket eksempelvis kunne være tilfældet ved bivirkningsindberetninger eller andre nye væsentlige oplysninger om produktet. Dette følger også af artikel 107(1) i direktiv 2001/83/EF, hvorefter Lægemiddelstyrelsen i sin vurdering af, om en markedsføringstilladelse skal ændres, suspenderes eller tilbagekaldes, skal inddrage alle relevante oplysninger om fordele og risici ved lægemidlet, herunder også i forhold til enkelte patientgrupper.

Samtidig har Lægemiddelstyrelsen forvaltningsretligt - som den på området relevante myndighed med ansvar for at sikre borgerne mod at blive udsat for farlige lægemidler - en særskilt pligt til at reagere på modtagne bivirkningsindberetninger og tage de nødvendige forholdsregler, så som orientering af relevante personer og offentligheden og/eller eventuel ændring, suspension eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelsen eller anden efter omstændighederne adækvat reaktion.

Sammenholdt med det forvaltningsretlige princip om god forvaltningsskik har Lægemiddelstyrelsen ligeledes en forpligtelse til at foretage en grundig sagsbehandling, herunder at inddrage alle relevante oplysninger i deres vurdering.

På denne baggrund vurderer jeg for det første, at det havde været naturligt for Lægemiddelstyrelsen ved modtagelsen af de mange bivirkningsindberetninger på én gang at gennemgå hele styrelsens sag vedrørende godkendelsen og de efterfølgende ændringer til Omniscan. Da bivirkningsindberetningerne omhandlede nyrepatienter, var det nærliggende særligt at interessere sig for baggrunden for, at kontraindikationen for nyrepatienter blev ophævet i 1998.

Såfremt Lægemiddelstyrelsen i marts 2006 havde foretaget en grundig gennemgang af deres sagsakter vedrørende Omniscan, lægger jeg til grund, at Lægemiddelstyrelsen ville have konstateret, at fjernelsen af kontraindikationen i 1998 var baseret på en fejl, og derefter kunne have taget de relevante forholdsregler.

Lægemiddelstyrelsen havde måske ikke omgående erkendt den fulde sammenhæng, som tilkendegivet senere i den interne e-mail fra Per Helboe af 12. januar 2009, men styrelsen ville ved en grundig gennemgang være blevet opmærksom på, at ansøgningen om fjernelse af kontraindikation ikke var blevet vurderet af den medicinske votør, og at dokumentationen for fjernelse af kontraindikationen i 1998 kun vedrørte en anvendt dosis Omniscan på 0,1 mmol/kg, og ikke 0,3 mmol/kg, som var tilladt efter produktresuméet.

For det andet finder jeg grundlag for at kommentere Lægemedelstyrelsens advarsel over for lægerne.

Det fulgte af referatet fra mødet mellem Lægemedelstyrelsen og GE Healthcare den 11. maj 2006:

"DMA expects that relevant physicians/hospital departments will be adequately informed."

Lægemedelstyrelsen reagerede i forhold til offentligheden og det relevante sundhedspersonale på bivirkningsindberetningerne fra Herlev Sygehus den 30. marts 2006 ved den 29. maj 2006 på styrelsens hjemmeside at informere om, at Lægemedelstyrelsen havde iværksat en undersøgelse af sammenhængen mellem NSF og Omniscan. Der blev imidlertid ikke sendt en egentlig henvendelse ud til læger og sygehuse. Lægemedelstyrelsen pålagde, eller sikrede heller ikke, at indehaveren af markedsføringstilladelsen udsendte et "Dear Healthcare Professional Letter", der orienterede om den mulige sammenhæng mellem NSF og Omniscan.

Som nævnt meddelte Lægemedelstyrelsen på mødet med indehaveren af markedsføringstilladelsen den 11. maj 2006 kun, at styrelsen forventede, at de relevante læger/hospitalsafdelinger blev tilstrækkeligt orienteret af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Dette er en upræcis forpligtelse at pålægge indehaveren af markedsføringstilladelsen, og der er i øvrigt ikke dokumentation for, at Lægemedelstyrelsen fulgte op herpå, uanset at styrelsen allerede den 1. juni 2006 godkendte et "Dear Healthcare Professional Letter".

Det fremgår af Lægemedelstyrelsens senere korrespondance den 3. august 2006 med de to tidligere nævnte læger, at Lægemedelstyrelsens advarsel på hjemmesiden ikke var blevet set af alt relevant sundhedsfagligt personale, jf. pkt. 5.4.1. Lægemedelstyrelsen anerkender selv i den forbindelse, at man er bekendt med, at offentliggørelse på styrelsens hjemmeside ikke nødvendigvis medfører, at alle berørte sundhedspersoner får de relevante oplysninger.

Lægemedelstyrelsens forklaring på, at der ikke blev foretaget yderligere kommunikation ud over meddelelsen af 29. maj 2006 var, at både Lægemedelstyrelsen og indehaveren af markedsføringstilladelsen fra lægerne på Herlev Hospital havde fået det indtryk, at oplysninger om mulige bivirkninger til Omniscan ved brug hos nyrepatienter var udbredt til de respektive faglige miljøer. Derfor insisterede Lægemedelstyrelsen ikke på udsendelsen af et "Dear Healthcare Professional Letter". Det fremgår af samme e-mail, at Lægemedelstyrelsen var bekendt med, at udkastet godkendt den 1. juni 2006 ikke var blevet udsendt, idet Lægemedelstyrelsen anførte, at der forelå et "tekstforslag" til et sådan brev.

Endelig fremgår det af korrespondancen mellem indehaveren af markedsføringstilladelsen og Lægemiddelstyrelsen, at FDA anså det for hastende, at der udsendtes et "Dear Healthcare Professional Letter", hvorimod Lægemiddelstyrelsen henholder sig til den fælles sagsbehandling på EU-niveau.

Uanset hvad Lægemiddelstyrelsen måtte have troet, at vidensniveauet i de faglige kredse var, udgør en meddelelse, som den givet af Lægemiddelstyrelsen via styrelsens hjemmeside og en henstilling til indehaveren af markedsføringstilladelsen, der ikke følges op, ikke en tilstrækkelig advarsel i denne sammenhæng. Dette blev ligeledes anført af ministeren under samrådet den 23. april 2008 i forhold til offentliggørelse på hjemmesiden.

Først den 4. august 2006 pålagde Lægemiddelstyrelsen indehaveren af markedsføringstilladelsen at udsende et brev til relevante sundhedsfaglige personer om mistanken om en sammenhæng mellem Omniscan og NSF, uanset at et på mange punkter identisk udkast allerede var godkendt den 1. juni 2006. Brevet blev udsendt den 7. august 2006.

For det tredje vurderer jeg, at der er grundlag for at kommentere Lægemiddelstyrelsens generelle ageren i henseende til at træffe effektive forholdsregler imod anvendelsen af Omniscan over for nyrepatienter.

Fra det tidspunkt, hvor Lægemiddelstyrelsen modtog de første indberetninger fra Herlev Sygehus, den 30. marts 2006, frem til genindførelsen af kontraindikationen over for nyrepatienter den 5. februar 2007, gik der omkring 10 måneder.

Lægemiddelstyrelsen har selv forklaret, at man ikke ønskede at suspendere brugen af Omniscan på et tidligere tidspunkt, da man frygtede, at man derved risikerede, at patienterne i stedet blev behandlet med et endnu farligere produkt¹⁴⁵. Det fremgår af Lægemiddelstyrelsens redegørelse om Omniscan af 27. marts 2008, at man ligeledes var bekymret for, at en suspension af brugen af Omniscan ville komme til skade for de patienter, som havde gavn af lægemidlet.

Samtidig har Lægemiddelstyrelsen i redegørelsen om Omniscan anført, at man i marts 2006 ikke vurderede, at forholdet mellem risici og fordele ved Omniscan generelt havde forrykket sig i forhold til tidligere.

Lægemiddelstyrelsens opfattelse skal efter min vurdering ses i forhold til de amerikanske sundhedsmyndigheders ageren i sagen. Det fremgår af Lægemiddelstyrelsens korrespondance i juni 2006 med den amerikanske sundhedsmyndighed, FDA, at FDA for at være på den sikre side havde valgt offentligt at

¹⁴⁵ Doris Stenver i Dagens Medicin, 22. februar 2008.

advare om brugen af Omniscan og andre gadoliniumholdige-kontraststoffer over for nyrepatienter, bl.a. ved at offentliggøre nye anbefalinger for brugen af Omniscan herunder dialyse af nyrepatienter efter brug af Omniscan. Det fremgår af e-mailen fra FDA af 22. juni 2006¹⁴⁶.

"Clearly, it remains to be seen if there is a causal relationship between gadolinium exposure and the development of NSF/NFD in renal failure patients. We have chosen to err on the side of caution. If we can prevent some patients from developing NSF/NFD, we feel we have done a good thing. If we are wrong, and gadolinium does not cause NSF/NFD, then we may have caused some patients to undergo unnecessary dialysis treatment. Hopefully, most patients, physicians and other experts in the field would agree that this is an acceptable cost given our current state of limited understanding of NSF/NFD."

Det fremgår således klart, at FDA på trods af usikkerhed omkring sammenhængen mellem NSF og Omniscan alligevel valgte at træffe forholdsregler af hensyn til patienternes sikkerhed.

Som redegjort for i pkt. 3.2 og øverst i dette kapitel har Lægemiddelstyrelsen som offentlig forvaltningsmyndighed med ansvar for vurdering og godkendelse af lægemidler en pligt til at afveje hensynene mellem risici og fordele ved et lægemiddel. Det vigtigste moment i denne afvejning er hensynet til menneskers sikkerhed og sundhed, da Lægemiddelstyrelsens funktion er at sikre, at kun lægemidler med overvejende gavnlige effekter markedsføres.

Lægemiddelstyrelsen burde derfor efter min vurdering have lagt afgørende vægt på hensynet til menneskers sundhed og den potentielle risiko ved Omniscan i forhold til nyrepatienter og dermed have truffet effektive forholdsregler mod anvendelsen af Omniscan til nyrepatienter umiddelbart i forlængelse af modtagelsen af bivirkningsindberetningerne.

Samtidig vurderer jeg ikke, at eventuelle forholdsregler over for brugen af Omniscan ville have været unødvendigt indgribende over for indehaveren af markedsføringstilladelsen. Som beskrevet i pkt. 3.2 har Lægemiddelstyrelsen mulighed for at suspendere brugen af et lægemiddel delvist, f.eks. ved kun at suspendere brugen af Omniscan over for nyrepatienter. Dette ville svare til en midlertidig genindførelse af den kontraindikation, som tidligere havde været gældende for Omniscan, og ville derfor have været betydeligt mindre indgribende end f.eks. en ophævelse af godkendelsen eller en fuldstændig suspendering af brugen af Omniscan.

Lægemiddelstyrelsen lægger i sin redegørelse om Omniscan på side 44 afgørende vægt på, at andre patienter vil blive frataget en behandlingsmulighed, såfremt brugen af Omniscan skulle suspenderes. Det er imidlertid en for vidtrækkende konklusion at drage, idet alternative behandlingsmuligheder (MR-kontrastmidler) var tilgængelige, og

¹⁴⁶ J.nr. 3200-157/2007.

en ændring (tilføjelse) af kontraindikationen alene ville få betydning for nyrepatienter, og dermed ikke ville være til skade for andre patientgrupper.

Samtidig blev det af Peter Marckmann over for Lægemiddelstyrelsen ved indberetningen af bivirkningerne den 16. marts 2006 oplyst, at Århus Universitetshospital - Skejby brugte mindre doser af Omniscan, og at Rigshospitalet slet ikke brugte Omniscan, og at ingen af de to hospitaler havde set tilfælde af NSF. Det burde derfor have stået Lægemiddelstyrelsen klart, at man kunne have varetaget hensynet til nyrepatienterne bedre ved at foretage yderligere hurtige undersøgelser efterfulgt af adækvate handlinger.

Jeg finder også anledning til at bemærke, at der ikke er belæg for, som tilkendegivet af Lægemiddelstyrelsen, at bivirkningsindberetninger ikke skulle kunne danne grundlag for at ændre, suspendere eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse.

Jeg vurderer på ovenstående baggrund sammenfattende, at Lægemiddelstyrelsen i medfør af lægemiddelovens § 14, direktiv 2001/83/EF og almentgældende forvaltningsretlige principper, 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.

Samtidig finder jeg, 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.

Dette kunne enten have været gjort gennem (i) en effektiv advarsel til lægerne, (ii) ved at udstede nye retningslinjer om en mindre dosering af Omniscan¹⁴⁷, (iii) ved en midlertidig genindførsel af kontraindikationen over for nyrepatienter, indtil usikkerheden omkring Omniscan var blevet afklaret eller (iv) på anden effektiv måde.

Lægemiddelstyrelsens beslutning om, hvorledes der skal reageres, når styrelsen modtager en indberetning som i 2006, er i nogen grad forbundet med skønsmæssige vurderinger, og der er således ikke tale om, at alene én fremgangsmåde kan betegnes som den korrekte.

Lægemiddelovens § 14, stk. 1, indebærer pligt for Lægemiddelstyrelsen til at ændre, suspendere eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse til et lægemiddel, hvis det

¹⁴⁷ Det bemærkes, at Omniscan ved ændringen af produktresuméet den 17. august 1999 alene godkendtes til anvendelse over for børn under 6 mdr. med den sædvanlige dosis på 0,1 mmol/kg legemsvægt og altså ikke med den udvidede dosis på 0,3 mmol/kg. Lægemiddelstyrelsen kunne således have valgt på samme vis at nedsætte den godkendte dosis over for nyrepatienter til 0,1 mmol/kg.

viser sig, at forholdet mellem fordele og risici ikke er gunstigt. I maj 2006 forelå der imidlertid endnu ikke dokumentation for, at Omniscan kunne føre til NFS som bivirkning i forhold til patienter med nedsat nyrefunktion, men alene en mistanke herom. Jeg vurderer således ikke, at der var en klar og ubetinget pligt til allerede på det i maj 2006 foreliggende grundlag at ændre, suspendere eller tilbagekalde selve markedsføringstilladelsen.

Imidlertid må de tiltag, Lægemiddelstyrelsen iværksatte i perioden fra marts 2006 til august 2006, samlet set betegnes som utilstrækkelige.

Samlet set vurderer jeg, at Lægemiddelstyrelsen ved ikke at have truffet effektive foranstaltninger i anledning af de modtagne indberetninger har handlet forsømmeligt i forløbet fra bivirkningsindberetningerne i marts/maj 2006 frem til udsendelsen af "Dear Healthcare Professional Letter" i august 2006.

6.1.6 **Lægemiddelstyrelsens Omniscan-redegørelse af 27. marts 2008**

Det faktiske forløb er beskrevet ovenfor i pkt. 2.4.

Jeg har følgende generelle kommentarer til redegørelsen.

I redegørelsens pkt. 4.2.4 "Ændring af kontraindikation og ny advarsel, 1998" anfører Lægemiddelstyrelsen, at det ikke

"fremgår af sagen, at der blev foretaget en specifik vurdering af ønsket om at få kontraindikationen slettet"

og

"Der synes ikke i forbindelse med disse ændringer af produktresuméet at have været overvejelser om eventuelt at indsnævre doseringsintervallet for patienter med nedsat nyrefunktion".

Der er i sagen ingen dokumentation for, at der i det hele taget blev foretaget en faglig vurdering i forhold til kontraindikationen. Alt synes derimod at tyde på det modsatte, og Lægemiddelstyrelsens beskrivelse er derfor ikke fyldestgørende.

Lægemiddelstyrelsen burde inden redegørelsens udarbejdelse i 2008 have foretaget en tilbundsående undersøgelse af sagsmaterialet vedrørende godkendelsen af Omniscan og de efterfølgende ændringer til produktresuméet. Såfremt Lægemiddelstyrelsen havde foretaget en grundig undersøgelse af sagsmaterialet, må det lægges til grund, at styrelsen ville have indset, at der var begået en sagsbehandlingsfejl i forbindelse med godkendelsen af fjernelsen af kontraindikationen.

Lægemiddelstyrelsen har internt selv anført i slutningen af februar 2008:

"Og så har jeg i øvrigt en dårlig fornemmelse i denne her sag. Jeg er bange for, hvad der viser sig, når eller hvis vi i forbindelse med redegørelsen begynder at kratte for meget i overfladen."¹⁴⁸

Dette udsagn viser efter min opfattelse to ting. For det første at Lægemiddelstyrelsen forekommer at være usikker på, om sagen har været håndteret fagligt korrekt. For det andet synes Lægemiddelstyrelsen ikke før end i forbindelse med udarbejdelsen af redegørelsen at have foretaget en egentlig gennemgang af sagen, herunder godkendelsen af fjernelsen af kontraindikationen. Hertil kommer, at denne gennemgang ikke har været tilstrækkelig grundig, jf. e-mail af 12. februar 2009.¹⁴⁹

Jeg finder således grundlag for at udtale undren over især, at Lægemiddelstyrelsen ikke allerede i 2008 opdagede, at der var begået en fejl i forbindelse med fjernelsen af kontraindikationen i 1998.

At Lægemiddelstyrelsen ikke foretog en sådan tilbundsående undersøgelse kan muligvis skyldes, at redegørelsen blev udarbejdet under stort tidspres.

Lægemiddelstyrelsen skriver videre under pkt. 4.2.4, at en række andre lande ligeledes ophævede kontraindikationen i 1998. Dette er imidlertid en unuanceret gengivelse af faktum, da mange af de nævnte lande fastsatte betingelser for fjernelsen af kontraindikationen, f.eks. ved at begrænse den tilladte dosis over for nyrepatienter.

Redegørelsens pkt. 6.3 "Offentliggørelse af mistanke om bivirkninger ved Omnican, maj 2006" gengiver ikke den egentlige sammenhæng omkring offentliggørelsen af advarslen i maj 2006 og kontakten med FDA. Lægemiddelstyrelsen nævner således ikke, at advarslen i maj 2006 i høj grad var påvirket af, at FDA havde valgt at offentliggøre en advarsel om brugen af Omnican over for nyrepatienter.

Redegørelsens pkt. 8 "Ændring, suspendering eller tilbagekaldelse af en godkendelse" bygger på en meget snæver fortolkning af både sundhedslovgivningen og de forvaltningsretlige regler, som jeg er uenig i. Lægemiddelstyrelsens muligheder for at ændre, suspendere og tilbagekalde en markedsføringstilladelse er beskrevet nærmere i pkt. 3.2, og min vurdering af Lægemiddelstyrelsens sagsbehandling efter indgivelsen af bivirkningsindberetningerne i marts 2006 er beskrevet ovenfor i pkt. 6.1.5.

Det er min opfattelse, at der ikke er grundlag for at udtale, at Lægemiddelstyrelsens redegørelse om Omnican er bevidst faktisk forkert. Jeg finder derfor ikke grundlag for

¹⁴⁸ E-mail af 24. februar 2008 fra Karsten Jørgensen til Jytte Lyngvig, j.nr. 1121-682.

¹⁴⁹ E-mail af 12. februar 2009 (13:38) fra Per Helboe til Karsten Jørgensen og Henrik G. Jensen med kopi til Jytte Lyngvig. Emne: SV: Opfølgning på samråd om kontrastmidler i dag. Der er i det forelagte materiale ikke dokumentation for en modsatrettet e-mail (besvarelse), j.nr. 1121-872.

at udtale generel kritik af Lægemiddelstyrelsen i forhold til udarbejdelsen af redegørelsen, men jeg mener under henvisning til ovenstående ikke, at redegørelsen er fyldestgørende.

6.2 Sundhedsstyrelsen

I dette punkt vil jeg vurdere Sundhedsstyrelsens ageren i forbindelse med henvendelsen af 15. september 2005 fra Embedslægeinstitutionen. De relevante regler for Sundhedsstyrelsen er gennemgået ovenfor i pkt. 2.1.2, og det faktiske forløb er beskrevet i pkt. 5.2.5.

6.2.1 Henvendelse fra Herlev Hospital til Embedslægeinstitutionen for Københavns Amt

Embedslægeinstitutionen for Københavns Amt modtog den 12. september 2005 et brev fra Herlev Hospital med oplysninger om 10 sygdomstilfælde af typen nefrogen fibroserende dermopati.

Den 15. september 2005 sendte Embedslægeinstitutionen henvendelsen videre til Sundhedsstyrelsens daværende enhed for kvalitet, overvågning og tilsyn med anmodning om, at sagen blev forelagt en sagkyndig til vurdering.

Sundhedsstyrelsen modtog henvendelsen den 19. september 2005 og indhentede efterfølgende udtalelse fra en sagkyndig rådgiver i intern medicin og en sagkyndig i nefrologi. De to udtalelser blev modtaget af Sundhedsstyrelsen, henholdsvis den 14. oktober 2005¹⁵⁰ og den 24. februar 2006¹⁵¹. Indberetningen fra Herlev Hospital henviste til bekendtgørelse 277 af 14. april 2000, § 7, som imidlertid vedrører smitsomme sygdomme. Sundhedsstyrelsens undersøgelse fokuserede derfor på, om patienterne havde en infektion, og fokuserede ikke på andre mulige årsager til ophobningen af sygdomstilfælde.¹⁵²

Begge sagkyndige nåede frem til at anbefale, at problemet præsenteredes for Dansk Nefrologisk Selskab, og at der ikke var grundlag for at konkludere, at de foreliggende sygdomstilfælde er infektiøse eller starten på en epidemi. Begge sagkyndige henviser

¹⁵⁰ Brev af 11. oktober 2005 fra sagkyndig rådgiver i intern medicin overlæge, dr.med. Henrik Birgens til Sundhedsstyrelsen, Marianne Søborg Nielsen.

¹⁵¹ Brev af 23. februar 2006 fra klinikchef, overlæge, dr.med. Bo Feldt-Rasmussen, Rigshospitalet, til Sundhedsstyrelsen, Marianne Søborg Nielsen.

¹⁵² Kontorchef Anne Mette Dons fra Sundhedsstyrelsen er citeret herfor i Dagens Medicin: Embedslæger og Sundhedsstyrelsen overså advarsler, den 18. april 2008.

ligeledes til bekendtgørelsen om smitsomme sygdomme og anfører, at NFD ikke passer ind under bekendtgørelsens område.

På baggrund af de sagkyndige udtalelser vurderede Sundhedsstyrelsen i brev af 9. marts 2006¹⁵³, at de 10 beskrevne sygdomstilfælde svarede til sygdommen nefrogen fibroserende dermatose.

Sundhedsstyrelsen konkluderede, at de ophobede tilfælde på nefrologisk afdeling, Herlev Hospital, mest sandsynligt skyldtes en tilfældig ophobning kombineret med øget diagnostik af tilstanden grundet øget fokus på sygdommen.

Sundhedsstyrelsen anbefalede som de sagkyndige, at Herlev Hospital præsenterede de ophobede tilfælde for Dansk Nefrologisk Selskab.

Sundhedsstyrelsen fandt i øvrigt ikke anledning til yderligere opfølgning over for Embedslægeinstitutionen. Dette meddeltes Embedslægeinstitutionen den 9. marts 2006.

Det fremgår af vurderingerne fra de to sagkyndige, at de ikke mener NFD/NFS er omfattet af bekendtgørelsen om smitsomme sygdomme, og at Sundhedsstyrelsen derfor ikke behøver foretage sig yderligere i medfør af denne bekendtgørelse. Samtidig fremgår det af Embedslægeinstitutionens henvendelse til Sundhedsstyrelsen, at der har været tvivl om, hvilken bekendtgørelse Herlev Hospital henviste til i deres anmeldelse til Embedslægeinstitutionen.

Da der var tale om 10 tilfælde af en sjælden sygdom, og da der fra starten var usikkerhed om, hvilken bekendtgørelse Herlev Hospital havde henvist til, vurderer jeg, at det havde været naturligt for Sundhedsstyrelsen at kontakte Herlev Hospital for at få afklaret, hvorvidt de havde forstået den uklare henvisning til bekendtgørelsen rigtigt, eller om der i anmeldelsen i stedet burde have været henvist til en anden bekendtgørelse. Såfremt Sundhedsstyrelsen havde kontaktet Herlev Hospital, kunne man have fået afklaret, hvorvidt der var grundlag for en grundigere undersøgelse af sygdomstilfældene.

Jeg mener derfor, at man kan undre sig over, at Sundhedsstyrelsen ikke kontaktede Herlev Hospital for at spørge ind til sygdomstilfældene. Jeg mener imidlertid ikke, at Sundhedsstyrelsen, på det foreliggende grundlag, har begået fejl eller forsømmelser i forbindelse med håndteringen af henvendelsen fra Herlev Hospital.

¹⁵³ Brev af 9. marts 2006 fra Sundhedsstyrelsen, Marianne Søborg Nielsen, til Embedslægeinstitutionen for Københavns Amt, j.nr. 0-703-11-300/1/MSN.

6.3 **Indenrigs- og Sundhedsministeriet**

Der henvises i det hele til gennemgangen af de enkelte folketingsspørgsmål ovenfor i pkt. 5.6. Ministeriets kompetencer og organisation er gennemgået ovenfor i pkt. 2.1.1.

Sammenfattende vurderer jeg, at ministeren har videregivet alle relevante informationer til Folketinget i forbindelse med besvarelsen af folketingsspørgsmålene vedrørende Omniscan-sagen.

Ministeren ses ikke at være gjort bekendt med Lægemiddelstyrelsens egen interne konstatering af 12. februar 2009 af, at der formentlig aldrig er blevet foretaget en egentlig vurdering af dokumentationen, der lå til grund for fjernelse af kontraindikationen eller selve ansøgningen. Jeg mener derfor på det foreliggende grundlag, at det kan lægges til grund, at ministeren ikke kendte til sandheden om sagsbehandlingen af ophævelsen af kontraindikationen i 1998.

Det bemærkes, at ministeriet i besvarelsen af spørgsmål S 1188 overfor Folketinget, som en tilføjelse til Lægemiddelstyrelsens bidrag til svar, anfører, at ekspertrapporten fra Henrik S. Thomsen, som var vedlagt ansøgningen om ophævelsen af kontraindikationen i 1998, ikke omtaler overvejelser om eventuelt at indsnævre doseringen for patienter med nedsat nyrefunktion. Denne tilføjelse er imidlertid misvisende, idet rapporten og de heri omtalte forsøg alene vedrører anvendelsen af en dosis på 0,1mmol/kg legemsvægt, og således slet ikke behandler spørgsmålet om en anden dosis.

Det anføres derimod af Lægemiddelstyrelsen i deres redegørelse om Omniscan, at der ikke i Lægemiddelstyrelsens godkendelse af fjernelsen af kontraindikationen ses at have været overvejelser om eventuelt at indsnævre doseringsintervallet.

6.4 **Myndighedernes samlede håndtering**

Jeg er i kommissoriet blevet anmodet om at vurdere myndighedernes samlede håndtering af sagsforløbet vedrørende Omniscan.

Myndighedernes ageren under Omniscan-sagen er generelt kendetegnet ved, at de enkelte myndigheder har fungeret selvstændigt inden for egne kompetenceområder, og der har derfor ikke været et egentligt overlap mellem de forskellige myndigheders sagsbehandling og kompetencer.

Jeg vurderer, at de fejl og forsømmelser, som er begået af Lægemiddelstyrelsen under sagen, og som er omtalt ovenfor, er begået internt i styrelsen, og disse har således efter min vurdering ikke været påvirket af det overordnede samspil mellem de forskellige myndigheder.

Jeg vurderer ikke, at strukturen for samarbejdet mellem de enkelte myndigheder har haft en betydning for de fejl og forsømmelser, som er begået under sagen.

For så vidt angår systemet for indberetning af bivirkninger, er dette allerede blevet ændret som følge af Omniscan-sagen.

KROMANN
REUMERT

7.	VURDERING AF GRUNDLAGET FOR AT INDLEDE SAGER OM DISCIPLINÆRT ELLER ANSÆTTELSESRETLIGT 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
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

**7. VURDERING AF GRUNDLAGET FOR AT INDLEDE SAGER OM DISCIPLINÆRT
ELLER ANSÆTTelsesRETLIGT ANSVAR MOD ENKELTE EMBEDSMÆND**

7.1 Indledende bemærkninger

I dette kapitel vurderes det, hvorvidt der er grundlag for at indlede sager om disciplinært eller ansættelsesretligt ansvar mod enkelte embedsmænd i de tilfælde, hvor det i kapitel 6 i nærværende redegørelse konkluderes, at der er begået fejl eller forsømmelser af de involverede myndigheder.

Indledningsvist skal det bemærkes, at der ikke nødvendigvis er nogen sammenhæng mellem en konstatering af fejl eller forsømmelser begået af en myndighed og ansvar for enkelte embedsmænd knyttet til den pågældende myndighed. Som jeg har redegjort for i pkt. 4.2 forudsætter et tjenstligt ansvar, at der objektivt set er sket en tilsidesættelse af en tjenestepligt, at tilsidesættelsen kan tilregnes embedsmanden som forsætlig eller uagtsom, og at forholdet er tilstrækkeligt groft.

Sager om tjensteretligt eller ansættelsesretligt ansvar for enkeltpersoner bør kun rejses, hvis det er sandsynligt, at der vil blive fastsat sanktioner over for de pågældende. Der er overladt et vist skøn til den offentlige arbejdsgiver, når det skal vurderes, om en sag bør rejses. I skønnet kan en række aspekter inddrages, herunder forseelsens grovhed og konsekvenser, hvorvidt embedsmanden tidligere eller efterfølgende har gjort sig skyld i tjensteforseelser, og hvornår tjensteforseelsen er begået.

I den foreliggende sag vil det være særligt relevant at inddrage det tidsmæssige aspekt, da visse af de omhandlede dispositioner ligger mere end 10 år tilbage.

Herudover skal det understreges, at vurderingen i nærværende redegørelse alene er baseret på den fremlagte skriftlige dokumentation, da jeg ikke har haft adgang til at foretage afhøringer af eller indhente udtalelser fra implicerede tjenstemænd eller andre. Min vurdering i det følgende må naturligvis også læses med det forbehold, at høring af de involverede embedsmænd vil kunne bringe forhold frem, som kan justere og ændre konklusionerne.

Kapitlet er struktureret således, at jeg nedenfor i pkt. 7.2 vurderer, om der er grundlag for at indlede sager om ansættelsesretligt ansvar mod enkelte embedsmænd i relation til fjernelsen af kontraindikationen i marts 1998, mens jeg i pkt. 7.3 foretager en tilsvarende vurdering i relation til håndtering af bivirkningsindberetningerne fra Herlev Hospital i marts 2006. I pkt. 7.4 tager jeg stilling til grundlaget for at indlede sager om ansættelsesretligt ansvar i relation til Lægemiddelstyrelsens Omniscan-rapport af 27. marts 2008 og i pkt. 7.5 i relation til Lægemiddelstyrelsens bidrag til besvarelsen af spørgsmål fra Folketinget. I pkt. 7.6 fremkommer jeg med anbefalinger til håndteringen

af det videre forløb i forhold til de embedsmænd, hvor jeg har vurderet, at der er grundlag for ansættelsesretligt ansvar.

7.2 Fjernelse af kontraindikationen 30. marts 1998 for patienter med "svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)"

7.2.1 Konklusionen vedrørende ansvar for myndigheder i relation til fjernelse af kontraindikation i 1998

Ovenfor i pkt. 6.1.2.2 har jeg konkluderet, at at Lægemiddelstyrelsen har begået alvorlige fejl og forsømmelser i forbindelse med den samlede sagsbehandling ved godkendelsen af fjernelsen af kontraindikationen i 1998.

Dette giver anledning til at undersøge, om der er grundlag for disciplinært eller ansættelsesretligt ansvar for de embedsmænd, som var involveret i behandlingen af ansøgningen om fjernelse af kontraindikationen i produktresuméet i 1997-98.

7.2.2 Ansøgningen om fjernelse af kontraindikationen i 1997

Ansøgningen om fjernelse af kontraindikationen for patienter med svær nyreinsufficiens blev indgivet af Nycomed Imaging den 22. juli 1997 og modtaget af Lægemiddelstyrelsen den 24. juli 1997. Ansøgningen fylder 1½ A4-side og indledes med ordene:

"Nycomed Imaging anmoder hermed Lægemiddelstyrelsens godkendelse af vedlagte opdaterede produktresumé dateret 22. juli 1997"

Senere i ansøgningen anføres:

"Derudover har Nycomed Imaging i kliniske undersøgelser vist, at OMNISCAN injektionsvæske kan benyttes til patienter med nedsat nyrefunktion. Vedlagte dokumentation viser, at OMNISCAN i doser på 0,1 mmol/kg legemsvægt er sikker og veltolereret ved brug hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (GFR<30ml/min) eller hos patienter med terminal nyresvigt i dialysebehandling. På baggrund af disse nye informationer er kontraindikationen "Svær nyreinsuficiens (GFR<30ml/min)" slettet fra afsnit 4.3 "Kontraindikationer", og tilføjelser til afsnit 4.9 "Overdosering" samt afsnit 5.2 "farmakokinetiske egenskaber" er indført i produktresuméet for OMNISCAN.

Ændringer i produktresuméet er markeret som følger:

- Tekst og ord, der ønskes fjernet, er streget over
- Tilføjelser til teksten er skrevet i kursiv"

7.2.3 **Koordinator Lisbeth Bregnhøj**

Det er blevet oplyst, at nationale variationsansøgninger blev fordelt mellem tre faglige grupper i det daværende Registreringssekretariat efter ATC-kode, mens tildeling til den enkelte koordinator i den relevante faglige gruppe blev foretaget efter arbejdsbelastning.

Ansøgningen fra Nycomed Imaging blev i første omgang tildelt farmaceut Lisbeth Bregnhøj som koordinator eller sagsbehandler. Senere overgik sagen til en ny koordinator, jf. herom nedenfor i pkt. 7.2.5.

Lisbeth Bregnhøj sendte sagen videre til den medicinske sekretær (eller votør) med en indstilling dateret den 14. august 1997.

Indstillingen er meget kortfattet, og det fremgår ikke af indstillingen, hvad de ansøgte ændringer går ud på; kun at ansøgningen vedrører afsnittene 4.3, 4.4, 4.8, 4.9 og 5.2 i produktresuméet. Det fremgår, at firmaets begrundelse er anført i brev af 22. juli 1997. Den medicinske sekretær anmodes om at vurdere, om de foreslåede ændringer kan accepteres. Til slut anføres, at sagen ønskes retur i Registreringssekretariatet senest den 3. oktober 1997.

Indstillingen giver ikke megen hjælp til den medicinske votør, da den ikke fortæller, præcist hvad det er, der ansøges om, men alene angiver, i hvilke afsnit der ønskes ændringer. Indstillingen er dog ikke som sådan misvisende eller vildledende og kan ikke forklare de efterfølgende fejl i sagsbehandlingen. Det må herved også tages i betragtning, at den medicinske votør sammen med indstillingen fik kopi af ansøgningen og det materiale, der var vedlagt denne, samt af den seneste PSUR.

Indstillingen kunne have været mere detaljeret udformet, men jeg vurderer ikke, at det kan betragtes som en tjenstlig fejl, at indstillingen er så kortfattet.

7.2.4 **Medicinsk votør Carsten Sand Petersen**

7.2.4.1 **Tjenstlig fejl**

Den medicinske voteringsprotokol forelå den 14. oktober 1997, altså 11 dage efter udløbet af den frist, som Lisbeth Bregnhøj havde sat. Det fremgår ikke af det modtagne materiale, om Lisbeth Bregnhøj rykkede for den medicinske voteringsprotokol inden modtagelsen.

Af den medicinske voteringsprotokol fremgår under pkt. 4.3 vedrørende kontraindikationen følgende i forhold til de ansøgte ændringer:

*"4.3 (som vedrører kontraindikationen)
"Overfølsomhed for Omniscan" er anført. Er acceptabelt. Specielt betræffende
for anafylaktiske reaktioner (se nedenfor)
Tilføjelsen kan godkendes."*

Nederst i protokollen anføres konkluderende:

*"Samlet konklusion:
Vil anbefale, at ændringerne accepteres som anført"*

Af ordlyden fremgår, at Carsten Sand Petersen går ud fra, at ansøgningen, for så vidt angår pkt. 4.3, går ud på tilføjelsen af ordene "Overfølsomhed overfor Omniscan", og ikke fjernelse af kontraindikationen "Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)".

Da det meget klart fremgår af ansøgerens følgebrev, at ansøgningen angår sletning af kontraindikationen, og at tekst og ord, der ønskes fjernet, er streget over i det medfølgende korrigerede produktresumé, er der meget, der tyder på, at Carsten Sand Petersen ikke har læst ansøgerens følgebrev, men alene har kigget på det fremsendte korrigerede produktresumé og har misforstået, hvad korrektionerne gik ud på.

Carsten Sand Petersen har tydeligvis heller ikke sammenholdt det fremsendte korrigerede produktresumé med det gældende produktresumé. I så fald havde han kunnet konstatere, at ordene "Overfølsomhed overfor Omniscan" stod i produktresuméet allerede, og at det således ikke kunne være tilføjelsen af disse ord, som ansøgningen alene vedrørte.

Den medicinske votørs opgave er netop at vurdere, om der er tilstrækkeligt grundlag for de ansøgte ændringer. Den første forudsætning for at foretage denne vurdering er, at votøren gør sig klart, hvad de ansøgte ændringer går ud på. Først derefter kan det vurderes, om den medsendte dokumentation giver tilstrækkeligt grundlag for at imødekomme ændringsansøgningerne.

Det må således anses som en tjenstlig fejl, at den medicinske votør misforstår, hvad ansøgningen går ud på, og derfor tager stilling til noget andet, end det som ansøgningen vedrører. Læser man selve ansøgningen og sammenholder den med det vedlagte korrigerede produktresumé, er den ikke til at tage fejl af.

Dernæst er der også forhold, der indikerer, at Carsten Sand Petersen ikke har foretaget en omhyggelig gennemgang af den fremsendte dokumentation, idet en sådan gennemgang burde have gjort det klart for ham, at han havde misforstået ansøgningen. Ansøgningen var vedlagt en medicinsk ekspertrapport, i ansøgerens følgebrev omtalt således:

"Omniscan Injection. Patients with impaired renal function:

KROMANN
REUMERT

Vol 1F: Part IC-
1997.

Expert report on clinical documentation, dated April

Factual summary of clinical documentation, dated March
1997.

Vol 24: Part IV-

Reference 1-5, dated March 1997"

Ekspertrapporten var udarbejdet af Henrik S. Thomsen og er detaljeret gennemgået ovenfor i pkt. 5.1.5. Henrik S. Thomsen konkluderede følgende:

"It is well documented that gadodiamide injection at a dose of 0.1 mmol/kg b.w. is safe and well tolerated in patients with severely reduced renal function (GFR < 30ml/min) or with end stage renal failure treated with dialysis (hemodialysis or peritoneal dialysis). Gadodiamide behaves in the body exactly as the other well known contrast media for radiological procedures and MRI procedures. Severely reduced renal function or replacement therapy do not contraindicate the use of gadodiamide. No special procedures e.g. dailyhemodialysis for three days are necessary."

Carsten Sand Petersen antog tilsyneladende, at denne ekspertrapport (udelukkende) havde sammenhæng med den ansøgte ændring om tilføjelse af følgende i pkt. 4.4 (vedrørende særlige advarsler):

"Hos enkelte patienter med svær nyreinsufficiens (GFR < 10 ml/min) er der set yderligere minimal reduktion af GFR uden tegn på nefrotoksicitet ved administration af Omniscan. Den kliniske betydning for disse observationer er endnu ikke kendt, derfor bør Omniscan benyttes med forsigtighed hos disse patienter."

I relation til denne ansøgte ændring til pkt. 4.4 i produktresuméet skriver Carsten Sand Petersen følgende i voteringsprotokollen:

*"Endelig kan der indtræde et mindre fald i GFR, af usikker klinisk betydning hos enkelte patienter med svær nyreinsufficiens (**se rapporten "Patient with impaired renal function"** [min udhævning]). Der tilrådes forsigtighed hos denne patientgruppe.
Tilføjelserne kan godkendes"*

Spørgsmålet om en mulig reduktion af GFR som følge af brug af Omniscan på patienter med svær nyreinsufficiens diskuteres ganske rigtigt på side 3-6 i ekspertrapporten fra Henrik S. Thomsen, men er ikke en del af ekspertrapportens samlede konklusion.

Ansøgerens væsentligste formål med at vedlægge ekspertrapporten var at understøtte ansøgningen om sletning af kontraindikationen for patienter med svær nyreinsufficiens, men dette er tilsyneladende forbigået Carsten Sand Petersens opmærksomhed.

Da Carsten Sand Petersen fejlagtigt tror, at ansøgningen vedrører en tilføjelse af ordene "Overfølsomhed over for Omniscan" og ikke en sletning af kontraindikationen for patienter med svær nyreinsufficiens, foretager han ikke nogen faglig vurdering af, om

den medsendte dokumentation i tilstrækkelig grad understøtter sletning af kontraindikationen.

Det havde her været særligt relevant at vurdere betydningen af, at ekspertrapporten vedrørte forsøg med Omnican i en dosis på 0,1 mmol/kg legemsvægt, mens den efter produktresuméet tilladte dosering ved CNS var angivet til 0,3 mmol/kg legemsvægt ved mistanke om hjernemetastaser hos voksne og ved generel MRI var angivet til 0,1 mmol/kg legemsvægt, eventuelt 0,3 mmol/kg legemsvægt.

Også betydningen af gentagne injektioner og langtidsvirkningen for patienter med stærkt nedsat nyrefunktion havde det været relevant at vurdere.

Den manglende vurdering af disse spørgsmål er imidlertid blot en uundgåelig følge af misforståelsen af den ansøgte ændring og kan således ikke i forhold til Carsten Sand Petersen vurderes som en selvstændig tjenstlig fejl.

Sammenfattende er det min vurdering, at det må betragtes som en tjenstlig fejl, at Carsten Sand Petersen behandler ansøgningen ud fra den antagelse, at den ansøgte ændring til pkt. 4.4 i produktresuméet går ud på tilføjelsen af ordene "*Overfølsomhed overfor Omnican*", og dermed overser, at der er ansøgt om fjernelse af kontraindikationen "*Svær nyreinsufficiens GFR < 30 ml/min*". Som følge heraf foretages ingen faglig vurdering af fjernelsen af kontraindikationen.

7.2.4.2 **Grovhed**

Det må betragtes som et helt grundlæggende element i votørens behandling af indkomne ændringsansøgninger, at han er omhyggelig med at sætte sig ind i, hvad de ansøgte ændringer går ud på, og dernæst sætter sig grundigt ind i den medsendte dokumentation for at vurdere, om dokumentationen ud fra en medicinsk betragtning giver tilstrækkeligt grundlag for de ansøgte ændringer.

Særligt alvorligt bliver det, når fejlen som her betyder, at votøren tror, han skal tage stilling til en tilføjelse af en advarsel og ikke fjernelse af en kontraindikation med den virkning, at produktet nu kan anvendes til en patientgruppe, som præparatet tidligere har været kontraindiceret til. Det må befrygtes, at dette i sig selv har ført til en mindre grundig prøvelse, da tilføjelse af en advarsel efter producentens ønske alt andet lige påkalder sig en mindre kritisk stillingtagen fra Lægemiddelstyrelsen end fjernelse af en kontraindikation.

Henset hertil samt til, at der er tale om udvidelse af anvendelsesområdet for et tidligere godkendt lægemiddel til mennesker, vurderer jeg, at den begåede tjenstlige fejl må betegnes som grov, selv om dens årsag tilsyneladende er banal, nemlig manglende

grundighed ved sagsbehandlingen, måske blot affødt af, at sagen havde ligget lidt for længe, og at den oprindelige frist for tilbagesendelse var overskredet.

7.2.4.3 Tilregnelser

Jeg vurderer tillige, at den tjenstlige fejl kan tilregnes Carsten Sand Petersen som uagtsom, da det må have stået ham klart, at en tilfredsstillende sagsbehandling som minimum krævede, at han grundigt satte sig ind i, hvad der blev ansøgt om, og at han læste såvel ansøgningen som den medsendte dokumentation omhyggeligt.

Per Helboe anfører i sin mail af 12. februar 2009¹⁵⁴ til Karsten Jørgensen og Henrik G. Jensen, med kopi til Jytte Lyngvig, at der er tale om et sammenfald af uheldige omstændigheder, og gentager i de tilføjelser, han foretager til kap. 4 i Lægemiddelstyrelsens egen redegørelse af 27. marts 2008, at *"en række sammenfaldende uheldige omstændigheder medfører, at ændringen gennemføres uden nogen klar faglig vurdering"*, hvorefter han opregner disse.

De pågældende omstændigheder kan imidlertid ikke betegnes som hændelige begivenheder, og der er derfor ikke tale om forhold af en sådan karakter, at de fritager den enkelte implicerede for ansvar.

Den kortfattede indstilling fra koordinator Lisbeth Bregnhøj kan ikke betragtes som en undskyldende omstændighed, da indstillingen ikke er misvisende, og da votøren ved blot at have læst den kortfattede ansøgning og sammenholdt den med det medsendte korrigerede produktresumé kunne have fået et klart overblik over de ansøgte ændringer.

At fejlen ikke bliver opdaget i det efterfølgende forløb, jf. nedenfor i pkt. 7.2.5, er heller ikke nogen undskyldende omstændighed, da Carsten Sand Petersen under alle omstændigheder selv burde have foretaget en tilstrækkelig sagsbehandling og ikke kunne forvente, at eventuelle fejl blev opdaget efterfølgende af koordinatoren eller Registreringsnævnet.

¹⁵⁴ E-mail af 12. februar 2009 (13:38) fra Per Helboe til Karsten Jørgensen og Henrik G. Jensen med kopi til Jytte Lyngvig. Emne: SV: Opfølgning på samråd om kontrastmidler i dag. Der er i det forelagte materiale ikke dokumentation for en modsatrettet e-mail (besvarelse) j.nr. 1121-872.

7.2.4.4 **Tidsmæssige aspekter**

Henset til sagens tidsmæssige aspekter vurderer jeg ikke, at der er grundlag for at antage, at en sag mod Carsten Sand Petersen vil kunne føre til ansættelsesretlige sanktioner for den begåede tjenesteforseelse i dag.

Muligheden for at gøre et ansættelsesretligt ansvar gældende kan for det første være fortabt som følge af passivitet fra arbejdsgiverens side.

Ved Per Helboes mail af 12. februar 2009, som også tilgik Jytte Lyngvig, stod det klart, at Carsten Sand Petersen på grund af fejlagtig sagsbehandling havde misforstået ansøgningen. Om Carsten Sand Petersen på dette tidspunkt blev gjort bekendt med Per Helboes opdagelse, fremgår ikke af den skriftlige dokumentation, hvilket kan have betydning for spørgsmålet om passivitetsvirkning. Allerede den 5. februar 2009 havde Ministeren for Sundhed og Forebyggelse imidlertid officielt meddelt, at han ville iværksætte en uvildig undersøgelse af forholdene vedrørende Omniscan. Denne meddelelse må antages at have suspenderet enhver ikke allerede indtrådt passivitetsvirkning.

Derimod er der efter min vurdering indtrådt passivitet allerede som følge af, at Lægemiddelstyrelsen selv foretog en nærmere undersøgelse af sagsforløbet i relation til Omniscan i februar/marts 2008 og offentliggjorde en rapport herom den 27. marts 2008. Carsten Sand Petersen kunne efter udarbejdelsen af rapporten have en berettiget forventning om, at der var blevet foretaget en tilbundsgående prøvelse af den sagsbehandling, der dannede grundlag for den oprindelige godkendelse af lægemidlet og de senere ændringer, og at eventuelle tjenstlige fejl, som han måtte have begået i den forbindelse, ikke ville blive sanktioneret, når han ikke hørte yderligere i forbindelse med rapportens udarbejdelse.

Hertil kommer, at det ikke vurderes at være i overensstemmelse med det almindelige proportionalitetsprincip, dersom den her begåede tjenstlige fejl mere end 12 år senere skulle begrunde en ansættelsesretlig sanktion over for Carsten Sand Petersen.

Det forudsættes herved, at Carsten Sand Pedersen i sin mangeårige tjeneste ikke har gjort sig skyldig i lignende forseelser i andre sager.

7.2.4.5 **Ledelsesmæssigt ansvar**

Det fremgår ikke af sagen, hvem der har haft det ledelsesmæssige ansvar i forhold til Carsten Sand Petersen. Det er ikke muligt på grundlag af det foreliggende skriftlige materiale alene at vurdere, om den ledelsesmæssige kontrol med Carsten Sand Pedersen er svigtet.

7.2.5 **Koordinator Kristina Bech Jensen**

Den medicinske voteringsprotokol er dateret den 14. oktober 1997, men godkendelsen af de ansøgte ændringer blev først meddelt den 30. marts 1998.

På et tidspunkt overgik sagen fra koordinator Lisbeth Bregnhøj til koordinator Kristina Bech Jensen. Det er ikke dokumenteret i Lægemiddelstyrelsens fagsystem, LOS, præcist, hvornår overgangen skete. Efter det oplyste er der tale om konverterede data fra styrelsens tidligere fagsystem, SWEDIS, hvor ændringer ikke er logget.

Vi har imidlertid modtaget oplysning om, at Kristina Bech Jensen først tiltrådte den 1. januar 1998 med stillingsbetegnelsen farmaceutvikar. Det var Kristina Bech Jensen, der underskrev godkendelsen den 30. marts 1998.

Det fremgår ikke af den skriftlige dokumentation, om der blev foretaget nogen form for sagsbehandling i perioden fra 14. oktober 1997 til 30. marts 1998, herunder om ansøgeren på noget tidspunkt rykkede for godkendelsen. Den medicinske voteringsprotokol er påført ordene "Kfv. 4/11-97" med håndskrift, men det fremgår ikke, hvilken betydning denne påtegning har.

Henset til at det er Kristina Bech Jensen, der underskrev og sendte godkendelsen den 30. marts 1998, kan noget dog tyde på, at Lisbeth Bregnhøj ikke foretog nogen egentlig sagsbehandling, efter at den medicinske votør havde afleveret sin indstilling.

Det må lægges til grund, at Kristina Bech Jensen ikke efterfølgende sammenholdt den medicinske voteringsrapport med ansøgningen i brevet af 22. juli 1997, da hun ellers relativt nemt ville have kunnet konstatere, at Carsten Sand Petersen fejlagtigt forholdt sig til en tilføjelse og ikke til fjernelsen af kontraindikationen. Sagen er tilsyneladende blevet behandlet som en ren ekspeditionssag, da det kunne konstateres, at den medicinske votør i sin konklusion anbefalede ændringernes gennemførelse.

Jeg vurderer imidlertid ikke, at det kan betragtes som en egentlig tjenstlig fejl, at Kristina Bech Jensen ikke opdager, at Carsten Sand Petersen fejlagtigt forholder sig til en tilføjelse. Den medicinske voteringsprotokol forholder sig til alle de punkter i produktresuméet, som der ansøges om ændringer til, og fejlen kunne kun have været opdaget, hvis Kristina Bech Jensen havde sammenholdt protokollen med ansøgningen og konstateret, at ordvalget i voteringsprotokollen i relation til pkt. 4.3 (vedrørende kontraindikationen) ikke stemte med det ansøgte.

Kristina Bech Jensen forelagde ikke ændringsansøgningen for Registreringsnævnet, selv om dette ifølge det oplyste skete i forhold til alle tidligere og senere ændringsansøgninger.

Som det fremgår ovenfor af pkt. 2.1, fremgik det indtil december 1998 af § 34 i lægemiddeloven, at Registreringsnævnet

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

Denne ordlyd gav anledning til tvivl om, hvorvidt der forelå en pligt for Lægemiddelstyrelsen til at rådføre sig med blandt andre Registreringsnævnet og følge dets indstilling. Ved ændringen af lægemiddeloven den 23. december 1998 blev det præciseret, at godkendelser var direktøren for Lægemiddelstyrelsens ansvar, og at Lægemiddelstyrelsen ikke var forpligtet til at rådføre sig med nævnet.

Selv om det på tidspunktet for behandlingen af ændringsansøgningen i 1997/98 var usikkert, om der gjaldt en regel om, at alle ændringer skulle forelægges for Registreringsnævnet, og selv om det senere blev præciseret i loven, at en sådan pligt ikke eksisterede, var der efter det oplyste en klar praksis i Lægemiddelstyrelsen for en sådan forelæggelse. Da der ikke foreligger skriftlig dokumentation for perioden fra færdiggørelsen af den medicinske voteringsprotokol den 14. oktober 1997 til godkendelsen den 30. marts 1998, foreligger der heller ingen dokumentation, der kan belyse, om den manglende forelæggelse var et bevidst og begrundet fravalg, hvilket dog ikke forekommer nærliggende.

Mere sandsynligt forekommer det, at den nye koordinator, Kristina Bech Jensen, der var farmaceutvikar, ikke var klar over, at ændringsansøgninger efter fast praksis blev forelagt Registreringsnævnet, omend vi ikke har nogen sikker viden herom. Hvis denne antagelse er korrekt, må det objektivt set betragtes som en fejl i sagsbehandlingen, at forelæggelse ikke skete.

Det fremgår ikke af den foreliggende skriftlige dokumentation, om Kristina Bech Jensens arbejde blev superviseret af en anden medarbejder/leder, henset til at hun var ansat som farmaceutvikar.

Det har heller ikke kunnet dokumenteres, om der på daværende tidspunkt forelå særlige retningslinjer for vikarer med hensyn til kontrol af det udførte arbejde. Det er oplyst, at nyansatte koordinatore i dag arbejder under supervision af en leder eller en erfaren koordinator.

Henset til at Kristina Bech Jensen var ansat som farmaceutvikar, og at det ikke på grundlag af den skriftlige dokumentation har kunnet afdækkes, hvilke instrukser Kristina Bech Jensen har modtaget med hensyn til varetagelse af rollen som koordinator på ændringsansøgninger, eller om hendes arbejde er blevet kontrolleret af andre, findes

hun ikke på det foreliggende grundlag at kunne gøres ansvarlig for den manglende forelæggelse.

Hvorvidt den ledelsesmæssige kontrol med Kristina Bech Jensens arbejde er svigtet, lader sig ikke vurdere på nuværende tidspunkt ud fra det foreliggende skriftlige grundlag.

7.3 **Håndtering af bivirkningsindberetninger marts 2006 til februar 2007**

7.3.1 **Konklusionen vedrørende ansvar for myndigheder i relation til håndteringen af bivirkningsindberetninger marts 2006 til februar 2007**

Ovenfor i pkt. 6.1.5 har jeg konkluderet, at Lægemiddelstyrelsen har handlet forsømmeligt i forløbet fra bivirkningsindberetningerne i marts/maj 2006 frem til udsendelsen af "Dear Healthcare Professional Letter" i august 2006.

Jeg har herved blandt andet lagt vægt på, 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, samt at Lægemiddelstyrelsen ved en optimal sagsbehandling ville have taget effektive forholdsregler over for brugen af Omniscan på et tidligere tidspunkt.

De konstaterede forsømmelser giver anledning til at foretage en vurdering af, om der er grundlag for ansvar for enkelte embedsmænd i relation til forløbet fra modtagelsen af bivirkningsindberetningerne i marts 2006 og fremefter.

7.3.2 **Modtagelsen af indberetningerne fra Herlev Sygehus og indledning af sagsbehandlingen**

Sagsforløbet fra bivirkningsindberetningerne indløb i marts 2006, til kontraindikationen bliver genindført i februar 2007, er detaljeret beskrevet ovenfor i pkt. 5.4. Der var overordentligt mange personer involveret i dette forløb.

Den telefoniske indberetning fra læge Peter Marckmann den 16. marts 2006 blev modtaget af Bjarke Naver, som udarbejdede et telefonnotat om samtalen. Senere samme dag talte Doris Stenver (overlæge og ansvarlig for underafdelingen Lægefaglig ekspertise i Afdelingen for Forbrugersikkerhed) tilsyneladende med Peter Marckmann og anmodede ham om at sende skriftlige indberetninger.

Denne anmodning blev gentaget i en e-mail til Peter Marckmann senere samme dag. I mailen forklarede Doris Stenver, at indberetningerne vil blive sendt til indehaveren af

markedsføringstilladelsen, hvis ansvar det var at vurdere rapporterne nærmere, Hun anførte også, at der formentlig ville være grundlag for en nærmere undersøgelse, herunder undersøgelse af, om der var lignende tilfælde i andre lande.

Den 31. marts 2006 blev de skriftlige indberetninger modtaget i Lægemiddelstyrelsen. Af en e-mail af samme dato fra Elin Andersen til Kenneth Nieleboch, Kian Schmücker og Doris Stenver fremgår, at Kian Schmücker blev tovholder på sagen med Doris Stenver som medicinsk støtte. Senere involveredes også Steffen Thirstrup (overlæge i Lægemiddelstyrelsen).

7.3.3 **Manglende gennemgang af Lægemiddelstyrelsens egen Omniscan-sag**

Der er intet, der tyder på, at Lægemiddelstyrelsen ved modtagelsen af bivirkningsindberetningerne i marts 2006 eller senere i forløbet frem til genindførelsen af kontraindikationen overvejede at foretage en nøje gennemgang af Lægemiddelstyrelsens egen Omniscan-sag, herunder grundlaget for fjernelse af kontraindikationen i 1997.

Som konkluderet ovenfor i pkt. 6.1.5.1 vurderes det, at en detaljeret gennemgang af Lægemiddelstyrelsens egen Omniscan-sag havde været et naturligt led i en optimal sagsbehandling.

Der er imidlertid tale om konkret anvendelse af en uskreven retsgrundsætning, officialprincippet, som indebærer, at myndigheden har pligt til at sikre en forsvarlig oplysning af sagen, inden afgørelse træffes, jf. ovenfor i pkt. 3.1.2.

Hvordan denne undersøgelsesforpligtelse mest hensigtsmæssigt opfyldes, beror i høj grad på et skøn i forhold til den konkrete sag. Jeg finder ikke, at de præcise forpligtelser, der følger af den uskrevede retsgrundsætning kan fastlægges med tilstrækkelig sikkerhed til, at den manglende iværksættelse af en gennemgang af Lægemiddelstyrelsens egen Omniscan-sag i sig selv kan karakteriseres som en grov forsømmelse af en klar tjenestepligt, der giver grundlag for at rejse sag om ansættelsesretligt ansvar.

7.3.4 **For sen iværksættelse af effektive foranstaltninger**

Det fremgår af referatet fra mødet den 11. maj 2006 mellem Lægemiddelstyrelsen og GE Healthcare, at der ville ske offentliggørelse på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside, og at GE Healthcare ville få meddelelse på hjemmesiden til gennemsyn inden offentliggørelsen. Herudover er anført under actions, at Lægemiddelstyrelsen forventede, at relevante læger/hospitaler ville blive passende informeret.

I mødet deltog Doris Stenver og Kian Schmücker fra Lægemiddelstyrelsen.

Samme dag, som mødet blev afholdt, sendte Doris Stenver en e-mail til Elin Andersen med en kort orientering om mødet og de handlinger, der er igangsat. Mailen indeholder formuleringen:¹⁵⁵

"Kian og jeg havde i dag møde med firmaet (GE Healthcare), der tager det meget seriøst og allerede havde sat himmel og jord i bevægelse (næsten)."

Den efterfølgende e-mail-korrespondance mellem Doris Stenver, Elin Andersen, Jens Ersbøll og Steffen Thirstrup handlede især om timingen for meddelelsen på hjemmesiden. Doris Stenver var blevet gjort opmærksom på, at Sikkerhedskomiteen fandt det for tidligt at informere om den igangsatte undersøgelse den 22. maj 2006. Doris Stenver plæderede imidlertid for, at meddelelsen på netstedet ikke burde vente til efter PSUR-gennemgang eller diverse interne eksperters undersøgelser og foreslog som følge heraf den 29. maj 2006.

Elin Andersen, Jens Ersbøll og Steffen Thirstrup godkendte alle tre formuleringen af meddelelsen til hjemmesiden og tidsplanen pr. mail den 24. maj 2006.¹⁵⁶ Steffen Thirstrup tilføjede dog:¹⁵⁷

"Som sagt ved mit møde i sikkerhedskomiteen (hvor du havde ferie), så er dette jo en meget lille sag og mit daværende forbehold mod at gøre noget var bl.a. begrundet i ønsket om ikke at lave en meget stor storm i et meget lille glas vand. Det er selvfølgelig meget vigtigt, at vi får set på disse sager og den mulige årsagssammenhæng, og når FDA nu ønsker at lægge noget offentligt må vi selvsagt følge trop - og gerne være et par timer før dem, da det nu mest er os der har set problemet."

Doris Stenver sendte en e-mail den 25. maj 2006 som svar på Steffen Thirstrups e-mail, hvor hun anførte¹⁵⁸:

"Det er selvfølgelig ikke optimalt, at jeg ikke kunne deltage i mødet i sikkerhedskomiteen, for derved gik noget af den relevante information sikkert tabt, og I havde ikke mulighed for at få besvaret diverse uddybende spørgsmål."

Men når vi vælger at kommunikere om sagen på mandag, er det efter min opfattelse ikke fordi FDA har tænkt sig at gøre det samme. Det er der imod -

¹⁵⁵ E-mail af 11. maj 2006 fra Doris Stenver til Elin Andersen, Jens Ersbøll, Steffen Thirstrup, Joan Boye, Karen Jensen og Janne Malene Kampmann, j.nr. 3200-157/2007.

¹⁵⁶ E-mail korrespondance af 24. maj 2006 mellem Doris Stenver, Steffen Thirstrup, Jens Ersbøll og Elin Andersen, j.nr. 3200-157/2007

¹⁵⁷ E-mail-korrespondance af 24. maj 2006 mellem Doris Stenver og Steffen Thirstrup, j.nr. 3200-157/2007

¹⁵⁸ E-mail-korrespondance af 24. maj 2006 mellem Doris Stenver og Steffen Thirstrup, j.nr. 3200-157/2007

efter min opfattelse - en ren rutinemæssig opgave at kommunikere til offentligheden, at vi nu igen-igen har identificeret et muligt sikkerhedsproblem, og at vi har indledt en nærmere undersøgelse heraf. Det har for mig at se kun mindre betydning, at der er tale om sjældne bivirkninger og om et hospitalsforbeholdt lægemiddel. Det afgørende må være, at lægemidlet havner i patienter, og at der tilsyneladende er ny viden på vej om sikkerhedsprofilen. Herunder har det signalværdi over for lægerne, at der faktisk kommer noget ud af at indberette bivirkninger.

Jeg er enig med dig i, at vi som myndighed kan få problemer også ved at agere proaktivt og ved at lægge vægt på åbenhed og gennemsigtighed, blandt afhængig af mediernes vinkling, og at vores meddelelser kan skabe bekymring hos patienter/pårørende etc. Men der er også risici ved ikke at kommunikere. Og jeg kan ikke komme i tanke om ét eneste eksempel, hvor den proaktive og åbne linie har skabt problemer for LMS. Jeg kan der imod komme i tanke om en hel del eksempler, hvor det modsatte har været tilfældet. Det seneste eksempel er otrivin-sagen, hvor vi igen-igen blev beskyldt for at forholde offentligheden oplysninger. Otrivin-sagen er samtidig et eksempel på, at intet tilsyneladende er for småt til, at medlerne finder det interessant at beskæftige sig med det. Det er nyhedskriterierne, der afgør det spørgsmål, og ikke hvorvidt vi finder, at der er større eller mindre faglig substans i en sag.

Ved snart hert eneste møde i Bivirkningsrådet bliver det af nogle enten antydnet eller direkte sagt, at vi er for karrige med oplysningerne. I PHVWP er der efterhånden større og større tilslutning til, at vi skal kommunikere langt tidligere, end det før har været kutyme. Denne holdningsændring er bl.a. påvirket af FDA's tendens til at kommunikere på et meget tidligt tidspunkt i forløbet, en adfærd, der gentagne gange har sat EU under pres"

Steffen Thirstrup svarede herpå den 26. maj 2006¹⁵⁹:

"Jeg er egentlig ikke uenig med dig i, at LMS skal være åbne og proaktive og kommunikere når vi har identificeret mulige sikkerhedsproblemer. Omvendt skal vi også huske at vi er en faglig styrelse og vores vurderinger og udmeldinger skal bygge på et så godt fagligt fundament som overhovedet muligt - der skulle vi gerne adskille os fra medierne/pressen, der, som du ganske rigtigt skriver, alene ser på vores udmeldinger fra et nyheds/sensations kriterium. Derfor vil der efter min opfattelse være sager - som måske denne - hvor vi (eller er det i dette tilfælde rent faktisk ikke andres fortjeneste?) har identificeret mulige sikkerhedsproblemer, som selvfølgelig skal afklares, men som vi måske burde have bedre afklaret inden vi kommer med en udmelding. Tidlig udmelding giver let sensation, og så er vi jo ikke bedre end pressen - men det er selvfølgelig en smagssag hvor langt man vil drive det.

Et andet og mere overordnet problem ved at være ekstremt proaktiv og kommunikere om næsten alle sikkerhedsproblemer er dels at få flugt op på alle advarslerne og 'lukket' de sager, som viste sig ikke at være et problem alligevel. Her får vi sjældent hjælp af pressen - så tidlige udmeldinger, der når pressen pga. nyhedsværdien bliver kun sjældent dementeret igen samme steds. Dette efterlader selvsagt et skævt billede af virkeligheden.

Det havde været rart, om du havde været til det møde i sikkerhedskomiteen, for jeg er sikker på du kunne have talt din sag bedre og sikkert have lukket munden på mig :-) med nogle gode faglige argumenter."

¹⁵⁹ E-mail korrespondance af 26. maj 2006 mellem Doris Stenver og Steffen Thirstrup, j.nr. 3200-157/2007

Endelig sendte Doris Stenver den 26. maj 2006 en e-mail til lægerne på Herlev Sygehus, hvor de fik kopi af den meddelelse, der ville blive lagt på hjemmesiden. Samtidig nævnte Doris Stenver, at hun på mødet med firmaet den 11. maj 2006 havde informeret om, at Lægemiddelstyrelsen forventede, at firmaet informerede relevante hospitalsafdelinger.

Ovenstående detaljerede gengivelse af e-mail-korrespondancen i maj 2006 er medtaget, fordi den illustrerer, at de involverede embedsmænd på daværende tidspunkt var meget optaget af, om det var for tidligt/nødvendigt at informere på hjemmesiden, hvorimod det tilsyneladende ikke er blevet drøftet, om det var tilstrækkeligt effektivt at informere på hjemmesiden.

Den 26. maj 2006 informerede indehaveren af markedsføringstilladelsen Lægemiddelstyrelsen om, at man ville orientere alle sine kunder globalt om situationen i overensstemmelse med den meddelelse, der ville blive offentliggjort på styrelsens hjemmeside. Derefter fremsendtes den 31. maj 2006 udkast til et "Dear Healthcare Professional Letter". I forbindelse med fremsendelsen anførte indehaveren af markedsføringstilladelsen at:

*"[...]
However, he [Doctor Mills (FDA)] is anxious that we get the attached communication out this week so that he can justify FDA's not filing a safety advisory. He prefers that GE Healthcare take the lead on this issue but made it clear that we should begin this week.
Do you agree that GE Healthcare send out this or an essentially similar letter within the territory of the European Union, preferably in co-ordination with the other regions?"*

[...]"¹⁶⁰

Doris Stenver fra Lægemiddelstyrelsen svarede indehaveren af markedsføringstilladelsen som følger:

*"Dear Dr. Lesley Smith
Thank you for the provided information.
The DDL [Dear Doctor Letter] is acceptable.*

Concerning the approval in other EU member states:

The correct procedure will be that you contact every other national authority to inform them of the intended posting of a DDL, in line with with your initiative some weeks ago, where you forwarded letters to all national regulatory authorities. This safety issue has not yet been discussed formally at the level of the EU, and has not (yet) been agreed at this level, that Danish Medicines Agency should act on behalf of the other MSs. But as I have explained on an earlier occasion, this could be the case in the near future, as we very often in the PHVWP choose such an arrangement - to appoint a rapporteur - when dealing with nationally authorised products.

¹⁶⁰ E-mail af 31. maj 2006 fra Burkhard Roessink (GE Healthcare) til Doris Stenver, j.nr. 3200-1820

*I trust this information is helpful.*¹⁶¹

Af Doris Stenvers svar fremgår, at udkastet til "Dear Healthcare Professional Letter" kunne godkendes, men at hun ikke kunne tage stilling til "Dear Healthcare Professional Letter" i forhold til de andre EU-lande. Heri må implicit lægges, at Lægemiddelstyrelsen ikke havde indvendinger mod udsendelse af brevet i Danmark, men svaret kan på ingen måde tolkes som et pålæg om udsendelse af brevet i Danmark, og efter den foreliggende skriftlige dokumentation foretog Lægemiddelstyrelsen heller ikke nogen opfølgning på, om brevet rent faktisk blev udsendt.

Først da Lægemiddelstyrelsen den 3. august 2006 modtog de uafhængige henvendelser fra to overlæger om manglende information om eventuel fare ved Omniscan, blev GE Healthcare pålagt at sende et "Dear Healthcare Professional Letter".

Doris Stenvers svar den 3. august 2006 på henvendelsen fra de to læger dokumenterer, at hun og Lægemiddelstyrelsen var fuldt klar over, at information på hjemmesider ikke uden videre kom til alle relevante parterers kendskab¹⁶²:

"Vi er fuldt ud klar over, at information på hjemmesider ikke uden videre kommer til alle relevante parterers kendskab, men det er den mulighed vi har. Heldigvis abonnerer mange på nyheder fra vores hjemmeside, herunder mange journalister. Medierne udviste imidlertid kun ganske lidt interesse for sagen denne gang. [...]"

Vi udsender aldrig breve til lægerne, idet vi ikke har ressourcer til dette. Derimod pålægger vi firmaet at gøre dette. I det konkrete tilfælde havde både vi og firmaet, fra lægerne på Herlev Amtssygehus, fået det indtryk, at oplysninger om mulige bivirkninger til Omniscan ved brug hos nyrepatienter, var udbredt til de respektive faglige miljøer. Derfor har Lægemiddelstyrelsen ikke insisteret på, at firmaet skulle udsende et lægebrev.

Men det sker nu. Jeg har i dag anmodet firmaet om at udsende brev asap. Der foreligger et tekstforslag, så det skulle kunne ske hurtigt."

Brevets ordlyd viser, at Doris Stenver var klar over, at det tidligere godkendte "Dear Healthcare Professional Letter" ikke var blevet udsendt.

De begrundelser, der gives for ikke at have sørget for udsendelse af et brev til lægerne, er ikke fyldestgørende. Dels argumenteres der med, at Lægemiddelstyrelsen ikke har ressourcer til at udsende breve til lægerne, hvilket er en helt uacceptabel begrundelse. Hvis Lægemiddelstyrelsen vurderer, at det er nødvendigt at give det relevante sundhedsfaglige personale meddelelse om en potentiel fare ved et lægemiddel, har'

¹⁶¹ E-mail af 1. juni 2006 fra Doris Stenver til Lesley Smith, j.nr. 3200-1820

¹⁶² E-mail af 3. august 2006 fra Doris Stenver, Lægemiddelstyrelsen, til overlæge Henrik Videbæk, j.nr. 3202-1576.

styrelsen pligt til at sikre, at dette sker. Undladelse kan ikke legitimeres med henvisning til manglende ressourcer.

Desuden kræver det kun ganske begrænsede ressourcer, da Lægemiddelstyrelsen blot kan pålægge producenten at sende et på forhånd godkendt "Dear Healthcare Professional Letter" ud, som det også skete i august 2006.

Henvisningen til, at Lægemiddelstyrelsen i det konkrete tilfælde gik ud fra, at oplysninger om mulige bivirkninger til Omnican ved brug hos nyrepatienter, var udbredt til de respektive faglige miljøer, er heller ikke holdbar. Hvis Lægemiddelstyrelsen vurderer, at det er nødvendigt at give det relevante sundhedsfaglige personale meddelelse om en potentiel fare ved et lægemiddel, må de sikre, at det sker effektivt.

Lægemiddelstyrelsens forudsætning under mødet med GE Healthcare den 11. maj 2006 om, at firmaet informerede relevante hospitalsafdelinger, var upræcis. Dernæst var der ingen opfølgning fra Lægemiddelstyrelsens side på, hvem og hvordan GE Healthcare rent faktisk informerede.

På den anden side må det erkendes, at beslutningen om, hvornår og hvordan der skal ageres, i høj grad beror på et skøn, jf. ovenfor i pkt. 6.1.5.1. I maj 2006 forelå der mistanke om, men endnu ikke dokumentation for, at Omnican kunne føre til NFS som bivirkning i forhold til patienter med nedsat nyrefunktion. Som nævnt i pkt. 6.1.5.1 vurderer jeg derfor ikke, at Lægemiddelstyrelsen havde en klar pligt til allerede på det i maj 2006 foreliggende grundlag at ændre, suspendere eller tilbagekalde selve markedsføringstilladelsen efter Lægemiddellovens §14, stk. 1.

Spørgsmålet om Lægemiddelstyrelsens pligt til at sikre effektiv kommunikation til det relevante sundhedsfaglige personale i de tilfælde, hvor der (endnu) ikke vurderes at være grundlag for en ændring, suspension eller tilbagekaldelse, men hvor en mistanke er rejst og en undersøgelse iværksat, er ikke nærmere reguleret i Lægemiddelloven. Af den i pkt. 3.2 omtalte Kommissionsvejledning fremgår visse retningslinjer for brugen af Dear Healthcare Professional-letters:

"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 particulare 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

[...]

Der er alene tale om en vejledning, og som det fremgår af ordlyden, er der tale om relativt vage formuleringer.

Lægemiddelstyrelsen valgte at kommunikere på sin egen hjemmeside ultimo maj 2006. Straks da det blev klart for Lægemiddelstyrelsen, at den kommunikation, der var sket via hjemmesiden og via GE Healthcare, ikke havde været tilstrækkeligt effektiv, fulgte Lægemiddelstyrelsen op med et pålæg til GE Healthcare om udsendelse af et "Dear Healthcare Professional Letter".

Lægemiddelstyrelsens undladelse af at meddele GE Healthcare et egentligt pålæg om udsendelse af et "Dear Healthcare Professional Letter" allerede i maj 2006 må anses som udtryk for et fejlskøn. Eftersom GE Healthcare selv foreslog udsendelsen af et sådant brev den 31. maj 2006, havde Lægemiddelstyrelsen i princippet kunnet nøjes med at følge op herpå og sikre sig, at brevet rent faktisk blev sendt.

Henset til, at kravene til ageren i en situation som den foreliggende er formuleret som anbefalinger i generelle vendinger, finder jeg imidlertid ikke, at det i relation til valget af kommunikationsmiddel i maj 2006 med den fornødne sikkerhed kan fastslås, at der er embedsmænd, der har gjort sig skyld i en grov tjenstlig fejl. Jeg vurderer derfor heller ikke, at der er grundlag for at indlede sag om ansættelsesretligt ansvar i så henseende.

Derimod kan sagen give anledning til en generel indskærpelse af, at der i tilfælde, hvor der foreligger mistanke om alvorlige bivirkninger og derfor er iværksat nærmere undersøgelser, gives det relevante sundhedsfaglige personale information herom på effektiv vis, og at en meddelelse på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside ikke er tilstrækkelig i så henseende.

7.4 Lægemiddelstyrelsens Omniscan-redegørelse af 27. marts 2008

7.4.1 Konklusion vedrørende Lægemiddelstyrelsens Omniscan-redegørelse af 27. marts 2008

Ovenfor i pkt. 6.1.6 har jeg udtalt, at Lægemiddelstyrelsens undersøgelse som grundlag for udarbejdelsen af redegørelsen ikke har været tilstrækkelig grundig, og at redegørelsen ikke er fyldestgørende.

Jeg finder derfor anledning til at undersøge, om der er grundlag for disciplinært eller ansættelsesretligt ansvar for bestemte embedsmænd i den forbindelse.

7.4.2 **Udarbejdelsen af Lægemiddelstyrelsens Omniscan-redegørelse**

Ministeren anmodede den 22. februar 2008 Lægemiddelstyrelsen om en redegørelse for hele forløbet i relation til Omniscan. Af den foreliggende skriftlige dokumentation fremgår, at afdelingschef Per Helboe fra Afdelingen for Lægemiddelgodkendelse foretog en gennemgang af hele sagsforløbet fra den oprindelige godkendelse af Omniscan og indtil tidspunktet for udarbejdelsen af redegørelsen. På baggrund af Per Helboes input udarbejdede chefkonsulent Karsten Jørgensen selve udkastet til redegørelse.

Beslutningen om at fjerne kontraindikationen beskrives således i afsnit 4.2.4 i Lægemiddelstyrelsens Omniscan-redegørelse:

"Lægemiddelstyrelsen accepterede alle de ændringer, der var blevet ansøgt om. Det fremgår ikke af sagen, at der blev foretaget en specifik vurdering af ønsket om at få kontraindikationen slettet."

Når man fra det efterfølgende forløb ved, at der slet ikke blev foretaget nogen vurdering af ønsket om at få kontraindikationen slettet ved behandlingen af ændringsansøgningen i 1997/98, kan man få den overvejelse, om den lidt kryptiske formulering i virkeligheden dækker over en konstatering af, at ønsket om at få kontraindikationen slettet slet ikke var blevet vurderet.

Der er imidlertid intet i de forskellige udkastversioner eller e-mail-korrespondancen i tilknytning hertil, der antyder, at det i forbindelse med udarbejdelsen af redegørelsen blev konstateret, at den medicinske votør slet ikke havde foretaget nogen vurdering af ønsket om at få kontraindikationen slettet. Formuleringen skal formentlig blot forstås således, at votøren accepterede de ansøgte ændringer, herunder fjernelsen af kontraindikationen, men ikke i sin voteringsprotokol redegjorde for den faglige vurdering, der lå bag.

Dette betyder omvendt, at gennemgangen af ansøgningen og votørens protokol ikke kan have været særlig grundig, for en omhyggelig læsning af votørens protokol sammenholdt med det ansøgte ville have afdækket, at votøren troede, han gav tilladelse til en tilføjelse, ikke til fjernelsen af en kontraindikation.

7.4.3 **Per Helboe**

Den foreliggende skriftlige dokumentation tyder på, at det var Per Helboe, der gennemgik den dokumentation, der knyttede sig til ændringsansøgningen fra juli måned 1997, uden at han i den forbindelse gjorde den opdagelse, som han gjorde ca. ét år senere ved sin fornyede gennemgang.

Det kan undre, at Per Helboe ikke opdager sagens rette sammenhæng allerede i februar-marts 2008, men det må herved erindres, at Per Helboe ikke på forhånd vidste, præcist hvad han ledte efter.

Den manglende grundighed i undersøgelsen findes ikke at kunne tilregnes Per Helboe som en grov tjenstlig fejl, der i sig selv kan danne grundlag for at indlede en sag om ansættelsesreligt ansvar. Jeg tillægger det i denne forbindelse væsentlig betydning, at jeg ikke har fundet belæg for, at Per Helboe allerede ved udarbejdelsen af Omniscan-redegørelsen i marts 2008 var opmærksom på den begåede fejl ved behandlingen af ansøgningen om fjernelsen af kontraindikationen. I så fald havde han næppe valgt at fortie sin opdagelse i 2008 for så selv at gøre opmærksom på opdagelsen den 12. februar 2009.

7.4.4 **Karsten Jørgensen**

Der er ikke noget i det skiftlige materiale, der peger i retning af, at Karsten Jørgensen også gennemgik den dokumentation, der knyttede sig til ændringsansøgningen, i forbindelse med udarbejdelsen af Omniscan-redegørelsen i februar/marts 2008.

For så vidt angår Karsten Jørgensens rolle i forbindelse med udarbejdelsen af Omniscan-redegørelsen, er det relevant at se på den udtalelse, han kommer med i mailen af 25. februar 2008 (3 dage efter ministerens anmodning om redegørelsen) til Jytte Lyngvig¹⁶³:

"Og så har jeg i øvrigt en dårlig fornemmelse i denne her sag. Jeg er bange for, hvad der viser sig, når eller hvis vi i forbindelse med redegørelsen begynder at kratte for meget i overfladen".

Bemærkningen forekommer bekymrende med tanke på, at hensigten med redegørelsen netop var, at Lægemiddelstyrelsen skulle foretage en grundig gennemgang af hele forløbet. Der er imidlertid intet i det skriftlige materiale, der indikerer, at Karsten Jørgensen har bedt Peter Helboe eller andre om at gå overfladisk til værks. Det er desuden min vurdering, at Karsten Jørgensen med føje har kunnet gå ud fra, at Per Helboe foretog en tilstrækkelig grundig gennemgang af dokumentationen. Jeg finder således ikke grundlag for at indlede sag om ansættelsesretligt ansvar over for Karsten Jørgensen i relation til Lægemiddelstyrelsens redegørelse af 27. marts 2008.

¹⁶³ E-mail af 24. februar 2008 fra Karsten Jørgensen til Jytte Lyngvig, j.nr. 1121-682.

7.5 **Lægemiddelstyrelsens bidrag til besvarelse af spørgsmål til ministeren**

7.5.1 **Konklusionen vedrørende ansvar for myndigheder i relation til bidrag til besvarelse af spørgsmål fra Folketinget til ministeren**

Ovenfor i pkt. 6.1.2.3 har jeg konkluderet, at Lægemiddelstyrelsen tilbageholdt relevante oplysninger fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, og dermed fra Folketinget, ved ikke at svare fyldestgørende på folketingsspørgsmål nr. 256 og S 1188 i februar 2009. Jeg har derfor fundet, at Lægemiddelstyrelsen har begået alvorlige fejl og forsømmelser i forbindelse med besvarelsen af de to folketingsspørgsmål i februar 2009.

Denne konklusion giver anledning til overvejelser om, hvorvidt der er grundlag for at indlede sager om disciplinært eller ansættelsesretligt ansvar for bestemte embedsmænd.

7.5.2 **Væsentlig ny viden i februar 2009**

Per Helboes e-mail med tilhørende bilag af 12. februar 2009 til Karsten Jørgensen og Henrik G. Jensen, med kopi til Jytte Lyngvig, indeholdt Per Helboes analyse af sagsbehandlingen i forbindelse med ophævelsen af kontraindikationen i 1997-98.

Af ordlyden af e-mailen ses, at sagens rette sammenhæng først for alvor gik op for Lægemiddelstyrelsen i februar 2009, til trods for at Lægemiddelstyrelsen allerede i februar-marts 2008 havde udarbejdet en redegørelse om Omniscan efter anmodning fra Ministeren for Sundhed og Forebyggelse.

Mailen af 12. februar 2009 fra Per Helboe var et svar på en e-mail af 9. februar 2009 fra Karsten Jørgensen til Henrik G. Jensen og Per Helboe, med kopi til Jytte Lyngvig. I mailen oplyste Karsten Jørgensen, at Lægemiddelstyrelsen som opfølgning på et samråd af departementet var blevet bedt om at bidrage med en supplerende redegørelse til Sundhedsudvalget om Lægemiddelstyrelsens rolle i forbindelse med Omniscan.

For en sikkerheds skyld bad Karsten Jørgensen afdelingen for lægemiddelgodkendelse om at tjekke, at alle produktresuméer var med i redegørelsen, og vurdere, om der var ændringer, der ikke var omtalt, og som burde nævnes, eller ændringer, der burde omtales mere fyldestgørende. Karsten Jørgensen oplyste supplerende, at han her særligt tænkte på ændringen af doseringen fra 0,1 til 0,3 mmol/kg legemsvægt.

Per Helboes svar består i indsættelsen af en række bemærkninger og yderligere oplysninger til pkt. 4 i Lægemiddelstyrelsens redegørelse af 27. marts 2008, herunder medtagelse af produktresuméer, som ikke var med tidligere.

Ud fra Per Helboes følgemail¹⁶⁴ må det have stået klart for modtagerne af Per Helboes e-mail, at han selv vurderede, at der var tale om væsentlige nye oplysninger i relation til fjernelse af kontraindikationen i 1997/98, dvs. oplysninger som ikke fremgik af Lægemiddelstyrelsens redegørelse af 27. marts 2008. Følgemailen lyder:

"Det mest interessante er måske oplysningerne i forbindelse med hævelse af kontraindikationen i 1997-98, hvor vi hidtil ikke rigtig har kunnet se, hvad der gik galt. Det kan jeg nu efter at have læst frem og tilbage mange gange. Igen er der tale om et sammenfald af en stribe uheldige omstændigheder."

I relation til afsnittet om fjernelse af kontraindikationen indsætter Per Helboe følgende bemærkninger:

"Sagen er ikke håndteret fagligt korrekt. En række sammenfaldende uheldige omstændigheder medfører, at ændringen gennemføres uden nogen klar faglig vurdering.

- Som den eneste af de mange indikations og doseringsændringer både før og efter, er denne ikke blevet forelagt Registreringsnævnet.
- Sagsbehandleren laver en meget lakonisk sagsfremlæggelse, idet der som oplæg til den medicinske votør blot anføres, at der ansøges om ændringer i afsnittene 4.3, 4.4, 4.8, 4.9 og 5.2. Desuden tillægges ansøgerens følgebrev og det markerede SPC.
- Den medicinske sekretær misforstår den foreslåede ændring. I det markerede SPC er under kontraindikationer anført:

*"4.3 Kontraindikationer
Overfølsomhed overfor Omniscan. Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)."*

- I den medicinske votering anføres, at det kan accepteres at tilføje teksten "Overfølsomhed over for Omniscan". Denne tekst var der i forvejen, det var kontraindikationen der skulle slettes. Dette fremgik også meget tydeligt i ansøgerens følgebrev. Sagsbehandleren har ikke efterfølgende fanget misforståelsen. Sagen blev voteret 14. oktober 1997, men først viderebehandlet 30. marts 1998 og dette af en anden sagsbehandler, som tilsyneladende ikke har checket forhistorien"

Det fremgår ikke af det fremlagte materiale, at nogle af modtagerne skulle have svaret på Per Helboes e-mail af 12. februar 2009, eller at Lægemiddelstyrelsen senere er kommet frem til en anden konklusion end den, som fremgår af e-mailen.

7.5.3 **Besvarelsen af folketingsspørgsmål nr. 256 og S 1188**

Ministeriet anmodede Lægemiddelstyrelsen om bidrag til besvarelse af spørgsmål 256-262 og spørgsmål S 1188 ved e-mail af 12. februar 2009.

¹⁶⁴ E-mail af 12. februar 2009 (13:38) fra Per Helboe til Karsten Jørgensen og Henrik G. Jensen med kopi til Jytte Lyngvig. Emne: SV: Opfølgning på samråd om kontrastmidler i dag, j.nr. 1121-872.

Folketingsspørgsmål nr. 256 lød:

"I 1998 blev kontraindikationen for patienter med nedsat nyrefunktion fjernet fra Omniscans produktresumé. Ministeren bedes, som lovet under besvarelsen af samrådsspørgsmål Q og R den 4. februar 2009, uddybe baggrunden herfor. Ministeren bedes endvidere oplyse, hvornår de øvrige EU lande fjernede kontraindikationen."

Folketingsspørgsmål S 1188 lød:

"Er ministeren ikke enig i, at Lægemiddelstyrelsen har et stort medansvar for Omniscan-skandalen, når den har godkendt behandlinger, hvor man anvender tre gange så store doser som den, der indgår i en standardbehandling?"

Den 13. februar 2009 fremsendte Karsten Jørgensen ved e-mail udkast til besvarelse på spørgsmål S 1188 til Jytte Lyngvig og Per Helboe med anmodning om kommentarer til udkastet. Per Helboe svarede på e-mailen senere samme dag, med enkelte kommentarer. Det fremgår ikke af det forelagte materiale, at Jytte Lyngvig skulle have svaret på e-mailen fra Karsten Jørgensen af 13. februar 2009.

For så vidt angår spørgsmål 257-263, der stort set alle vedrørte bivirkninger, indhentede Karsten Jørgensen udkast til besvarelsen fra Morten Dahl Nielsen.

Den 24. februar 2009, fremsendte Karsten Jørgensen udkast til besvarelse af spørgsmål 256-262 til Jytte Lyngvig, Per Helboe og Morten Dahl Nielsen og bad om deres bemærkninger. Besvarelsen af spørgsmålene 257-262 er lidt ændret i forhold til udkastet fra Morten Dahl Nielsen. Der ses ikke at være indhentet udkast til besvarelsen af spørgsmål 256 fra andre, og alt tyder således på, at besvarelsen af dette spørgsmål er udformet af Karsten Jørgensen.

Den 25. februar 2009 svarede Jytte Lyngvig e-mailen og anførte, at hun havde indsat kommentarer til svaret på spørgsmål 259. Det fremgår ikke af det forelagte materiale, at Jytte Lyngvig skulle have haft bemærkninger til udkastet til besvarelsen af de øvrige spørgsmål.

Per Helboe svarede ligeledes på Karsten Jørgensens e-mail af 24. februar 2009¹⁶⁵ og anførte blandt andet:

"Vedr. 256 svarer vi korrekt på, hvad der var den til grund læggende dokumentation, men vi oplyser ikke Lægemiddelstyrelsens vurdering heraf.

Alt efter hvor skarpe de er i Sundhedsudvalget kan vi måske forvente et opfølgende spørgsmål herom."

¹⁶⁵ J.nr. 1121-874.

Svarene på spørgsmål S 1188 og 256 blev herefter sendt af Karsten Jørgensen til Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse henholdsvis den 16. februar 2009 og den 26. februar 2009.

I svaret på spørgsmål S 1188 anføres blandt andet i relation til fjernelse af kontraindikationen i 1998:

"Som det fremgår af Omniscanredøgørelsens afsnit 4.2.4, synes der ikke i denne forbindelse at have været overvejelser om eventuelt at indsnævre doseringsintervallet for patienter med nedsat nyrefunktion"

I svaret på spørgsmål 256 anføres det bl.a.:

"Kontraindikationen for patienter med nedsat nyrefunktion blev slettet i produktresuméet for Omniscan pr. 30. marts 1998 efter ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Sammen med ansøgningen indsendte virksomheden en ekspertrapport udarbejdet af professor Henrik S. Thomsen..."

7.5.4 **Krav til embedsmænd ved udarbejdelse af bidrag til ministerens besvarelse af spørgsmål fra Folketinget**

De ovenfor citerede formuleringer fra bidragene til besvarelsen af spørgsmål S 1188 og 256 må anses som stærkt misvisende, eftersom det ved Per Helboes e-mail af 12. februar 2009 stod klart, at der slet ikke var blevet foretaget nogen faglig vurdering af ønsket om at få fjernet kontraindikationen. Denne konklusion var også Karsten Jørgensen, Henrik G. Jensen og Jytte Lyngvig bekendt, da besvarelsen af spørgsmålene blev udarbejdet.

Når embedsmænd skal levere bidrag til en ministers besvarelse af spørgsmål fra Folketinget, skal svarene ikke blot være sandfærdige, men også retvisende¹⁶⁶.

Folketingsspørgsmål 256 går helt specifikt på, hvad der var baggrunden for fjernelse af kontraindikationen. Det bidrag, som bliver sendt til besvarelsen af spørgsmål 256 efterlader det indtryk, at fjernelsen af kontraindikationen var baseret på en faglig vurdering, som tog afsæt i en samtidig fremsendt ekspertrapport, til trods for at det den 12. februar 2009 stod klart, at der som følge af en misforståelse slet ikke var foretaget nogen vurdering af ønsket om fjernelse af kontraindikationen. Bidraget til besvarelse af spørgsmål S 1188 kan heller ikke betragtes som retvisende, da det giver indtryk af, at der blev foretaget en faglig vurdering af ønsket om at fjerne kontraindikationen, men uden at man gik skridtet videre og overvejede ændringen af doseringsintervallet.

¹⁶⁶ Jævnfør pkt. 4.4 og den i dette punkt beskrevne tilsvarende retspraksis om krav til afgivelse af sandfærdige og retvisende oplysninger til den politiske ledelse inden for det kommunale område.

Jeg vil i det følgende undersøge de implicerede tjenestemænds rolle i forløbet og på baggrund heraf vurdere, om en eller flere embedsmænd i forbindelse med udarbejdelse af bidragene til besvarelse har gjort sig skyldige i en grov tjenesteforseelse, der kan tilregnes den eller de pågældende som forsætlig eller uagtsom, og hvorvidt der i så fald er grundlag for at indlede sager om disciplinært eller ansættelsesretligt ansvar.

7.5.5 **Karsten Jørgensen**

Karsten Jørgensen var i perioden fra 1. december 2003 til 31. august 2009 chefkonsulent i Lægemiddelstyrelsen og har siden 1. september 2009 været kontorchef i Direktionssekretariatet i Lægemiddelstyrelsen.

Ifølge den foreliggende skriftlige dokumentation udarbejdede Karsten Jørgensen udkastet til bidrag til besvarelse af både spørgsmål S 1188 og spørgsmål 256, og det er også Karsten Jørgensen, der sender det endelige bidrag til besvarelse til Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse. Karsten Jørgensen underskriver som "*chefkonsulent, Head of Executive Secretariat*".

Da Karsten Jørgensen udarbejder bidraget til besvarelse af spørgsmål S 1188 og spørgsmål 256, må det have stået ham klart, at besvarelsen ikke var retvisende, set i lyset af Per Helboes e-mail. Karsten Jørgensen har selv bedt om input fra Per Helboe, og det må derfor antages, at han har læst ikke blot Per Helboes følgemail, men også Per Helboes indføjede kommentarer til redegørelsen af 27. marts 2008, hvoraf den præcise opdagelse, som Per Helboe har gjort, fremgår.

Spørgsmål S 1188 går ikke specifikt på fjernelse af kontraindikationen, men på Lægemiddelstyrelsens mulige ansvar for godkendelse af behandlinger, hvor man anvender tre gange så store doser som den, der indgår i en standardbehandling.

I bidraget til besvarelsen omtaler Karsten Jørgensen imidlertid fjernelsen af kontraindikationen i 1998 og gentager bemærkningen fra afsnit 4.2.4 i Lægemiddelstyrelsens egen Omniscan-redegørelse om, at der ikke i denne forbindelse synes at have været overvejelser om eventuelt at indsnævre doseringsintervallet for patienter med nedsat nyrefunktion. Denne bemærkning er stærkt misvisende, eftersom Karsten Jørgensen på dette tidspunkt er klar over, at der ved en fejl slet ikke blev foretaget nogen faglig vurdering af ønsket om fjernelse af kontraindikationen. I sagens natur er der derfor heller ikke blevet foretaget en vurdering af doseringsproblematikken i forhold til patienter med nedsat nyrefunktion, da denne vurdering ville forudsætte, at votøren var bevidst om, at han tog stilling til en ansøgning om fjernelse af en kontraindikation for patienter med stærkt nedsat nyrefunktion.

Også udkastet til bidrag til besvarelse af spørgsmål 256 er stærkt misvisende. Dette spørgsmål går helt specifikt på en uddybelse af baggrunden for fjernelse af kontraindikationen i 1998, men Karsten Jørgensen medtager i sit udkast intet af den forklaring, som Per Helboe har fundet frem til 14 dage tidligere. Karsten Jørgensen nøjes med at forklare, at kontraindikationen blev fjernet pr. 30. marts 1998 efter ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, og henviser til den ekspertrapport, som ansøgeren medsendte, selv om Karsten Jørgensen ved, at votøren ikke har foretaget nogen vurdering af, om ekspertrapporten gav grundlag for at fjerne kontraindikationen.

I spørgsmål 256 blev ministeren også bedt om at oplyse, hvornår kontraindikationen blev slettet i de andre EU-lande. Der er i besvarelsen indsat en oversigt, der viser dette. Baggrunden for oversigten i bidraget til bevarelsen af spørgsmål 256 var imidlertid et skema fra GE Healthcare af 20. februar 2009, som ikke blot viste, hvornår kontraindikationen blev fjernet i de andre lande, men også hvilken dosering der var godkendt i det pågældende land på det pågældende tidspunkt, og hvorvidt der i det pågældende land gjaldt en reduceret dosering for patienter med nedsat nyrefunktion.

Skemaet viser, at en række lande enten generelt havde en doseringsbegrænsning på 0,1 mmol/kg legemsvægt eller konkret havde en doseringsbegrænsning på 0,1 mmol/kg legemsvægt for patienter med stærkt nedsat nyrefunktion. Det havde været relevant også at medtage denne information i bidraget til besvarelsen af spørgsmål 256, selv om der ikke specifikt blev spurgt herom.

Den manglende omtale af den konstaterede sagsbehandlingsfejl ved behandlingen af ansøgningen om fjernelse af kontraindikationen i 1997/98 må anses som en tilsidesættelse af en tjenesteplicht fra Karsten Jørgensens side af den fornødne grovhed, da pligten til at give sandfærdige og retvisende informationer til ministeren til brug for dennes besvarelse af spørgsmål fra Folketinget er en central tjenesteplicht. På baggrund af den skriftlige dokumentation synes der heller ikke at kunne herske tvivl om, at der foreligger den fornødne tilregnelser.

Det kan overvejes, hvilken betydning det har for ansvarsspørgsmålet, at Karsten Jørgensen på daværende tidspunkt var chefkonsulent, mens de øvrige involverede embedsmænd var henholdsvis afdelingschef (Per Helboe) og direktør (Jytte Lyngvig). Der er imidlertid intet i den skriftlige dokumentation, der indikerer, at Karsten Jørgensen har fået en tjenstlig instruks om at udelade de nye oplysninger, eller at spørgsmålet om håndteringen af de nye oplysninger i det hele taget specifikt er blevet drøftet, men det kan naturligvis ikke udelukkes, at dette kan være sket mundtligt.

Omvendt har hverken Per Helboe eller Jytte Lyngvig foreslået ændringer til besvarelsen med henvisning til de nye oplysninger, selv om de specifikt er blevet bedt om bemærkninger til Karsten Jørgensens udkast, hvorved de begge må anses stiltiende at

have godkendt besvarelsen. Det er imidlertid min vurdering, at dette ikke fritager Karsten Jørgensen for et selvstændigt ansvar. Pligten til at sikre, at ministeren får sandfærdige og retvisende oplysninger, så ministeren gives mulighed for selv at besvare stillede spørgsmål fra Folketinget sandfærdigt, må anses for så fundamental, at en embedsmand ikke kan unddrage sig ansvar ved blot at henvise til en stiltiende godkendelse fra højerestående embedsmænd.

Da tjenesteforseelsen ikke ligger længere tilbage end februar 2009, og der på dette tidspunkt var truffet beslutning om at anmode om en advokatundersøgelse af Omniscan-sagen, er der hverken grundlag for passivitetsbetragtninger eller en lempet vurdering af grovheden ud fra proportionalitetsprincippet.

Sammenfattende er det derfor på det foreliggende skriftlige grundlag min vurdering, at der er grundlag for at rejse sag om ansættelsesretligt ansvar mod Karsten Jørgensen. Det skal dog samtidig fremhæves, at de implicerede embedsmænd ikke forud for afgivelsen af denne redegørelse har haft mulighed for at ytre sig, og at der i forbindelse med en sådan høring vil kunne fremkomme oplysninger, der ændrer det samlede billede af faktum, hvilket har betydning for min anbefaling med hensyn til håndteringen af det videre forløb, jf. pkt. 7.6.

7.5.6 **Per Helboe**

Per Helboe blev afdelingschef i Afdelingen for Lægemiddelgodkendelse den 1. juli 2005.

Af det foreliggende skriftlige materiale fremgår, at Per Helboe forestod de undersøgelser, der dannede grundlag for Lægemiddelstyrelsens redegørelse af 27. marts 2008. I følge ordlyden af Per Helboes e-mail af 12. februar 2009 blev han imidlertid ikke klar over sagens rette sammenhæng i forbindelse med udarbejdelse af redegørelsen i marts 2008, men først i februar 2009, da han er blevet bedt om at checke, om alle produktresuméer er med i redegørelsen af 27. marts 2008, og om der er ændringer, der ikke er forklaret (tilstrækkeligt) i redegørelsen.

Mailen med konstateringen af, at sagen ikke er håndteret fagligt korrekt, blev sendt til Karsten Jørgensen, Henrik G. Jensen og Jytte Lyngvig den 12. februar 2009 kl. 13:38.

Per Helboe fik forelagt udkastet til besvarelse af spørgsmål S 1188 af Karsten Jørgensen den 13. februar 2009 kl. 13:04. Han svarede den 13. februar 2009 kl. 13:19, at han havde rettet et enkelt "og" til "at", og spurgte, om man burde nævne, at kontraindikationen blev hævet i næsten alle lande. Han kommenterede ikke på, at udkastet til svar ikke nævnte hans egen konstatering dagen forinden af, at kontraindikationen blev slettet, uden at der blev foretaget en vurdering af grundlaget herfor.

Udkastet til svar på spørgsmål 256-262 fik Per Helboe forelagt den 24. februar 2009 kl. 17:37¹⁶⁷. Han svarede den 25. februar 2009 kl. 11:07 følgende:

"Vedr. 256 svarer vi korrekt på, hvad der var den til grund læggende dokumentation, men vi oplyser ikke Lægemiddelstyrelsens vurdering heraf.

Alt efter hvor skarpe de er i Sundhedsudvalget kan vi måske forvente et opfølgende spørgsmål herom."

Med denne formulering rejste Per Helboe flaget for, at besvarelsen af spørgsmål 256 måske ikke var helt fyldestgørende, dog uden at han udtrykkeligt gjorde opmærksom på, at der slet ikke blev foretaget nogen faglig vurdering af ønsket om at få fjernet kontraindikationen, og at dette måske burde fremgå af svaret.

Per Helboe var cc på de to mails, hvor Karsten Jørgensen fremsendte de endelige bidrag til ministerens svar på spørgsmål S 1188 og spørgsmål 256, og var således klar over, at ministeren ikke fik nogen information om den konstaterede fejl ved sagsbehandlingen, da kontraindikationen blev fjernet.

Det er min vurdering, at det må betragtes som en tilsidesættelse af en tjenestepligt, at Per Helboe ikke foretager noget aktivt for at sikre, at ministeren får fyldestgørende og retvisende information. Forholdet vurderes at have den fornødne grovhed, da pligten til at sikre, at der gives sandfærdige og retvisende informationer til ministeren til brug for dennes besvarelse af spørgsmål fra Folketinget er en central pligt.

Det er tillige min vurdering, at der foreligger den fornødne tilregnelser i forhold til Per Helboe. At det ikke er Per Helboe selv, der udfærdiger udkast til bidragene til besvarelse og sender de færdige bidrag til besvarelse, fritager ham ikke for ansvar, henset til forseelsens alvorlige karakter, samt henset til, at han både har chance for at korrigere besvarelsen, da han får udkastet til kommentering, og da han får det endelige bidrag til svaret. Endvidere fremstår bidraget i forhold til ministeriet som clearet med Per Helboe, da det sendes til ministeriet, idet han netop er cc-modtager af mailen.

Det kan ikke afvises, at baggrunden for, at Per Helboe ikke griber ind og sørger for korrektion af svarene, er, at han er bekymret for, at det herved vil blive afdækket, at han ikke var tilstrækkeligt omhyggelig i forbindelse med udarbejdelsen af Lægemiddelstyrelsens redegørelse af 27. marts 2008, hvor han stod for en væsentlig del af forarbejdet, jf. ovenfor i pkt. 7.4. Dette rejser spørgsmålet, om risikoen for selvinkriminering kan påvirke bedømmelsen af et muligt ansvar for Per Helboe. Da Per Helboe imidlertid har deltaget aktivt ved kommentering af udkastene og således ikke

¹⁶⁷ J.nr. 1121-874.

har meddelt, at han ønsker sig fritaget herfor, er der ikke grundlag for at lade Per Helbo blive fritaget for en ansættelsesretlig sanktion af denne grund.

De tidsmæssige aspekter giver heller ikke anledning til særlige bemærkninger i relation til Per Helboe, da forholdene ikke ligger længere tilbage end februar 2009.

Sammenfattende er det derfor på det foreliggende skriftlige grundlag min vurdering, at der er grundlag for at rejse sag om ansættelsesretligt ansvar mod Per Helboe. Det skal dog samtidig fremhæves, at de implicerede embedsmænd ikke forud for afgivelsen af denne redegørelse har haft mulighed for at ytre sig, og at der i forbindelse med en sådan høring vil kunne fremkomme oplysninger, der ændrer det samlede billede af faktum, hvilket har betydning for min anbefaling med hensyn til håndteringen af det videre forløb, jf. pkt. 7.6.

7.5.7 **Jytte Lyngvig**

Jytte Lyngvig har været direktør for Lægemiddelstyrelsen siden 1. august 2000 og dermed styrelsens øverste ansvarlige.

Jytte Lyngvig var en af modtagerne af Per Helboes e-mail af 12. februar 2009, hvor han redegjorde for sine nye opdagelser.

Da Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse pr. mail fremsendte spørgsmål nr. S 1188 og spørgsmål nr. 256-262 til Lægemiddelstyrelsen, blev en papirudskrift af mailen påført et stempel "Folketingsspørgsmål", hvor der blev afkrydset i rubrikken "Godkendes af direktøren".

I overensstemmelse hermed fik Jytte Lyngvig udkastene til bidrag til besvarelsen af både spørgsmål S 1188 og spørgsmål 256-262 tilsendt fra Karsten Jørgensen med anmodning om bemærkninger. Jytte Lyngvig kommenterede tilsyneladende ikke udkastet vedrørende spørgsmål S 1188, men kom med nogle få kommentarer vedrørende besvarelsen af spørgsmål 259, som vedrørte bivirkningsindberetningen i 2003. Herved må Jytte Lyngvig anses at have godkendt også de øvrige udkast til besvarelse af de øvrige spørgsmål, selv om godkendelsen ikke sker udtrykkeligt.

På baggrund af Per Helboes e-mail af 12. februar 2009 burde det have stået klart for Jytte Lyngvig, at Per Helboe havde gjort en meget væsentlig opdagelse om sagsbehandlingsfejl i forbindelse med fjernelse af kontraindikationen i 1998. Selv om Jytte Lyngvig får mulighed for at kommentere bidragene til besvarelsen af spørgsmål S 1188 og spørgsmål 256-262, griber hun ikke ind og sikrer en retvisende besvarelse, der tager højde for den opdagelse, som Per Helboe har gjort.

Det er min vurdering, at der herved foreligger en tilsidesættelse af en tjenestepligt, og at forholdet har den fornødne grovhed. Fejlen vurderes endvidere i fornødent omfang at kunne tilregnes Jytte Lyngvig, selv om det ikke er hende, der har gjort opdagelsen eller formuleret svarene.

De tidsmæssige aspekter giver heller ikke anledning til særlige bemærkninger i relation til Jytte Lyngvig, da forholdene ikke ligger længere tilbage end februar 2009.

Sammenfattende er det derfor på det foreliggende skriftlige grundlag min vurdering, at der er grundlag for at rejse sag om ansættelsesretligt ansvar mod Jytte Lyngvig. Det skal dog samtidig fremhæves, at de implicerede embedsmænd ikke forud for afgivelsen af denne redegørelse har haft mulighed for at ytre sig, og at der i forbindelse med en sådan høring vil kunne fremkomme oplysninger, der ændrer det samlede billede af faktum, hvilket har betydning for min anbefaling med hensyn til håndteringen af det videre forløb, jf. pkt. 7.6.

7.5.8 **Henrik G. Jensen**

Henrik G. Jensen tiltrådte som kontorchef i Lægemiddelstyrelsen den 1. november 2008 og er den eneste af de involverede embedsmænd, der er tjenestemandsansat. Henrik G. Jensen var en af modtagerne af Per Helboes e-mail af 12. februar 2009.

Derimod modtager Henrik G. Jensen ikke udkastene til bidrag til besvarelsen af spørgsmål S 1188 og spørgsmål 256 fra Karsten Jørgensen med anmodning om bemærkninger. Henrik G. Jensen er heller ikke cc'et på de e-mails, hvor de endelige bidrag til besvarelsen af spørgsmålene bliver sendt af Karsten Jørgensen til ministeriet. Der er ikke noget i den skriftlige dokumentation, der antyder, at Henrik G. Jensen på anden vis er involveret i besvarelsen.

På det foreliggende skriftlige grundlag er det således min vurdering, at der ikke er grundlag for at rejse sag om disciplinært ansvar over for Henrik G. Jensen.

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**

Da de involverede embedsmænd ikke forud for afgivelsen af denne redegørelse har haft mulighed for at ytre sig over for mig om de forhold, jeg har gennemgået og vurderet i redegørelsen, kan der, når deres bemærkninger til vurderingen indhentes, fremkomme oplysninger, som kan påvirke min endelige vurdering af, hvor alvorlig en tjenesteforseelse, der kan anses at foreligge i forhold til den pågældende. Dette vil

have betydning for, hvilken konkret ansættelsesretlig sanktion det vil være relevant at overveje over for den enkelte embedsmand.

Derfor er det min anbefaling, at der over for de embedsmænd, hvor der efter min nuværende opfattelse er grundlag for at indlede sager om ansættelsesretlige sanktioner - Karsten Jørgensen, Per Helboe og Jytte Lyngvig - gennemføres en høringsproces med to faser.

I første fase bør de pågældende gives mulighed for at gennemgå min redegørelse og ytre sig om de forhold, der har givet grundlag for kritik og vedkommendes egen rolle i forbindelse hermed. Når de involverede har haft en mulighed for at ytre sig herom, foreligger der et bedre grundlag for at vurdere, om og i givet fald hvilken konkret ansættelsesretlig sanktion det vil være relevant at anvende over for den enkelte embedsmænd, og herefter bør de involverede embedsmænd i anden fase gøres bekendt hermed i et nyt høringsbrev og gives mulighed for at afgive bemærkninger til den påtænkte ansættelsesretlige sanktionering, inden afgørelse herom træffes. Jeg har vedlagt udkast til første fases høringsbreve.

København den 4. november 2010

Kromann Reumert



Jens Rostock-Jensen

BILAGSFORTEGNELSE

Bilag 1: Ordliste

Bilag 2: Personer

Bilag 3: Kronologi

BILAG 1 ORDLISTE

Arterie:	Pulsåre som fører blodet bort fra hjertet
ATC:	Anatomisk terapeutisk kemisk (ATC) klassifikation
CHMP:	The Committee for Medicinal Products for Human Use
CNS:	Centralnervesystemet
CPMP:	The Committee for Medicinal Products for Human Use
Dermal:	Vedrørende huden
Diuretika:	Urindrivende middel
DMA:	The Danish Medicines Agency (Lægemiddelstyrelsen)
Dyspnø:	Åndenød
EKG:	Hjertekardiogram
Ekstra-	
cellulærvæsken:	Kroppens indhold af vand uden for cellerne
EMA (tidl. EMEA):	European Medicines Agency (Det Europæiske Lægemiddelagentur)
Farmaceutisk	
specialitet:	1975-lægemiddellovens betegnelse for lægemidler
Farmakokinetik:	Lægemidlers omsætning i organismen
FDA:	U.S. Food and Drug Administration
Fibroblast:	Aktive bindevævsceller. Fibrøst væv (f.eks. sener), som støtter og binder alle slags væv, udgøres af fibroblast-celler
Fibrocytter:	Inaktive bindevævsceller
Gadodiamid:	Et gadolinium-kompleks (Omniscan)
Gadolinium:	Det 64. grundstof i det periodiske system, og har det kemiske symbol Gd: Gadolinium er et sølvhvidt metal, der holder sig ret godt i luften, reagerer langsomt med vand og hurtigt med fortyndede opløsninger af syrer
GFR:	Glomerular filtration rate, beskriver hastigheden, hvormed rensset væske flyder gennem nyren
Glomerulær filtration:	Nyrernes filtrering af blodplasma, hvilket sker gennem en karnøgle
Glutin:	Benlim
Hjerteinfarkt:	Uoprettelig skade på hjertemusklens (hjertetilfælde)
Hyperplasi:	Forstørrelse af et organ eller en del heraf pga. forøgelse af antallet af

organets celler

Ibuprofen:	Smertestillende lægemiddel indeholdende ibuprofen
ICNFDR:	International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research
Infarkt:	Vævsdød (nekrose) fremkaldt af ophævet blodgennemstrømning i en pulsåre (arterie)
Intravenøst:	I en vene eller vener
In vitro:	I reagensglas eller andre kunstige laboratoriemiljøer.
In vivo:	I den levende krop
Iskæmi:	Lavt iltniveau, som typisk skyldes obstruktion af arteriernes blodgennemløb eller for lavt blodtryk
IV:	Intravenøs (administration)
Kinetisk:	Vedrørende bevægelse
Kollagen:	Væv, der indeholder benlim (f.eks. knogler, bindevæv)
Kranial:	Som hører til hovedet
Kreatinin:	Kreatinin er et affaldsstof, som dannes i vores muskler og findes i blodet. Kreatinin udskilles med urinen. Når kreatinin-værdien i blodet er normal, betyder det oftest, at nyrefunktionen også er normal
Ligand:	Ion eller molekyle som i komplekse forbindelser er knyttet til et centralatom
MAH:	Indehaver af markedsføringstilladelse (marketing authorisation holder)
Mannitol:	Diuretika
MR:	Magnetisk Resonans
MRA:	Magnetic Resonans Angiography
MRI:	Magnetic Resonans Imaging
MRT:	Magnetic Resonans Tomografi
MTV:	Afdelingen for Europæisk netværk for Medicinsk Teknologivurdering
Mucin:	Slimstof, der bl.a. dannes af fordøjelseskirtlerne
Nekrose:	Den medicinske betegnelse for vævsdød
NFD:	Nefrogen Fibroserende Dermopati
NSF:	Nefrogen Systemisk Fibrose
Nyretubuli:	Nyrenes evne til at absorbere og sekere diverse stoffer
Osmolalitet:	Antallet af mol osmotisk (se <i>osmose</i>) aktive partikler pr. liter opløsning (altså f.eks. suktermolekyler/l vandig opløsning)

Osmose:	Diffusion af en væske ind i en anden gennem en porøs væg, f.eks. en dyrisk hinde eller en plantecelles vægge
Perfusion:	Blodgennemstrømning
pH:	Talværdi for surhedsgraden af en vandig opløsning (potens Hydrogen)
PhVWP:	European Pharmacovigilance Working Party
PSUR:	Periodic Safety Update Report
Relaksation:	Et isoleret fysisk systems tendens til at søge mod ligevægt. Som følge af modsatrettede tendenser bliver den elektriske strøm stationær og proportional både med det elektriske felt og med en karakteristisk relaksationstid τ . I almindelige metaller kan τ antage meget forskellige værdier afhængigt af temperaturen og metallets renhed
SPC/SmPC:	Summary of Product Characteristics
SPECT Imaging:	Står for Single Photon Emission Computed Tomography og er en metode til at tage 3D snitbilleder med et gamma kamera
Spermatidtal:	Sædtal
Spinal:	Vedrørende ryggraden
Toksicitet:	Giftighed
Tomografi:	Snitbillededannelse/snitfotografering
Transmetallation:	En generel kemisk reaktionstype i den metalorganiske kemi, der beskriver udvekslingen af ligander mellem to metal centre
UfR:	Ugeskrift for Retsvæsen
Ulceration:	Inden for medicin sårdannelse på grund af sygelig tilstand
Vakuolisering:	Dannelse af depot i en celle
Ventrikelmucosa:	Maveslimhinde
Viskositet:	Tyktflydenhed/sejhed

BILAG 2 PERSONER

Nedenfor følger en oversigt over ansættelsesforhold for de relevante personer involveret i Omniscan-sagen, i perioden fra 4. februar 1993 til den 4. november 2010.

Navn Stillingsbetegnelse	Ansættelsessted	Fra	Til
-----------------------------	-----------------	-----	-----

Anne-Marie Vangsted (overenskomstansat)			
Proteinkemiker/mikrobiolog	Sundhedsstyrelsens Lægemiddelafdeling		31. august 1994
Lægemiddelinspektør	Sundhedsstyrelsens Lægemiddelafdeling	1. september 1994	31. december 1996
Lægemiddelinspektør	Lægemiddelstyrelsen	1. september 1997	28. februar 1998
Kontorchef	Lægemiddelstyrelsen	1. marts 1998	30. september 2008
Afdelingschef	Lægemiddelstyrelsen	1. oktober 2008	

Anne Mette Dons (overenskomstansat)			
Embedslægeassistent	Sundhedsstyrelsen	1. juli 1997	30. juni 1998
Assisterende læge	Sundhedsstyrelsen	1. juli 1998	31. oktober 2002
Afdelingslæge	Sundhedsstyrelsen	1. november 2002	31. august 2005
Overlæge og kontorchef	Sundhedsstyrelsen, Enhed for Tilsyn	1. september 2005	

Bjarke Naver (overenskomstansat)			
Akademisk medarbejder	Lægemiddelstyrelsen	15. januar 2004	31. januar 2007

Carsten Sand (overenskomstansat)			
Medicinsk sekretær	Sundhedsstyrelsens Lægemiddelafdeling	1. juli 1985	31. december 1996

KROMANN
REUMERT

Medicinsk sekretær	Lægemiddelstyrelsen	1. januar 1997	
--------------------	---------------------	----------------	--

Doris Irene Stenver (overenskomstansat)			
Afdelingslæge	Lægemiddelstyrelsen	1. juni 1998	31. maj 2005
Overlæge	Lægemiddelstyrelsen	1. juni 2002	

Elin Andersen (overenskomstansat)			
Overlæge	Lægemiddelstyrelsen	1. maj 2005	29. februar 2008

Henrik G. Jensen (tjenestemand)			
Kontorchef	Lægemiddelstyrelsen	1. november 2008	

Jytte Lyngvig (kontraktansat)			
Direktør	Lægemiddelstyrelsen	1. august 2000	

Karsten Jørgensen (kontraktansat)			
Specialkonsulent	Sundhedsstyrelsens Lægemiddelafdeling		14. august 1996
Konstitueret kontorchef	Sundhedsstyrelsens Lægemiddelafdeling	15. august 1996	31. december 1996
Konstitueret kontorchef	Lægemiddelstyrelsen	1. januar 1997	28. februar 1997
Specialkonsulent	Lægemiddelstyrelsen	1. marts 1997	30. juni 2001
Chefkonsulent	Lægemiddelstyrelsen	1. juli 2001	31. august 2003
Konstitueret kontorchef	Lægemiddelstyrelsen	1. september 2003	30. november 2003
Chefkonsulent	Lægemiddelstyrelsen	1. december 2003	31. august 2009

KROMANN
REUMERT

Kontorchef	Lægemiddelstyrelsen	1. september 2009	

Kian Schmücker (overenskomstansat)			
Farmaceut	lægemiddelstyrelsen	4. marts 2005	28. februar 2009

Kenneth Nieleboch (overenskomstansat)			
Farmaceut	lægemiddelstyrelsen	1. december 2004	

Kristina Bech Jensen (overenskomstansat)			
Farmaceutvikar	Lægemiddelstyrelsen	1. januar 1998	31. december 1998
Farmaceut	Lægemiddelstyrelsen	1. januar 1999	

Lisbeth Bregnhøj (overenskomstansat)			
Farmaceut	Sundhedsstyrelsens Lægemiddelafdeling	30. december 1993	31. marts 1994
Farmaceut	Sundhedsstyrelsens Lægemiddelafdeling	15. juli 1994	31. december 1996
Farmaceut	Lægemiddelstyrelsen	1. januar 1997	30. juli 1999
Lægemiddelinspektør	Lægemiddelstyrelsen	1. januar 2006	

Morten Dahl Nielsen (overenskomstansat)			
Fuldmægtig	Lægemiddelstyrelsen	1. april 1998	14. maj 2001
Specialkonsulent	Lægemiddelstyrelsen	1. oktober 2006	

KROMANN
REUMERT

Per Helboe (overenskomstansat)			
Laboratorieforstander	Sundhedsstyrelsens Lægemiddelafdeling		31. december 1996
Laboratorieforstander Kontor- chef/laboratoriechef	Lægemiddelstyrelsen	1. januar 1997	30. september 1998
Kontorchef/laboratoriechef	Lægemiddelstyrelsen	1. oktober 1998	31. maj 2001
Kontorchef	Lægemiddelstyrelsen	1. juni 2001	30. juni 2005
Afdelingschef	Lægemiddelstyrelsen	1. juli 2005	

Steffen Thirstrup (Kontraktansat)			
Læge	Institut for Rationel Farmakoterapi, Læ- gemiddelstyrelsen	1. januar 2000	31. august 2001
Læge	Lægemiddelstyrelsen	1. januar 2002	29. februar 2004
Overlæge	Lægemiddelstyrelsen	1. marts 2004	31. oktober 2009
Institutchef	Institut for Rationel Farmakoterapi, Læ- gemiddelstyrelsen	1. november 2009	

BILAG 3

KRONOLOGI

3. februar 1993 Ansøgning om godkendelse af Omniscan indsendes til Sundhedsstyrelsen.
26. januar 1994 Omniscan godkendes af Sundhedsstyrelsen.
22. juli 1994 Sundhedsstyrelsen godkendte en ændring af kontraindikationen fra "ny-refunktionsnedsættelse" til "svær nyreinsufficiens".
9. august 1995 Sundhedsstyrelsen godkendte en ændring af dosering af Omniscan fra 0,1 mmol/kg legemsvægt til også at omfatte en dosering på 0,3 mmol/kg legemsvægt ved formodning om hjernemetastaser. Anvendelsesområdet udvidedes samtidig til at omfatte børn over 6 mdr.
31. juli 1996 Sundhedsstyrelsen udvidede den i forvejen godkendte indikation for Omniscan til også at omfatte generel MRI.
30. marts 1998 Fjernelse af kontraindikation for nyrepatienter ved brug af Omniscan.
17. august 1999 Lægemiddelstyrelsen godkendte en udvidelse af anvendelsesområde for Omniscan, desuden tilføjedes en række yderligere bivirkninger.
28. februar 2003 Bivirkningsindberetning fra Bispebjerg Hospital vedrørende Omniscan.
12. juni 2003 Patientforsikringen anerkendte, at en patient var afgået ved døden som følge af en allergisk reaktion overfor Omniscan.
29. juli 2005 Udvidelse af indikationen for Omniscan godkendtes til også at omfatte kardiologisk MRI.
15. september 2005 Henvendelse fra Embedslægeinstitutionen til Sundhedsstyrelsen med oplysninger om 10 sygdomstilfælde af typen NFD.
- Januar 2006 Publicering af den første artikel om sammenhæng mellem NSF og Omniscan.
16. marts 2006 Peter Marckmann, Herlev Hospital, kontaktede Lægemiddelstyrelsen og indberettede 15 tilfælde af NSF efter brug af Omniscan
30. marts 2006 Lægemiddelstyrelsen modtog skriftligt 15 bivirkningsindberetninger fra Peter Marckmann, Herlev Hospital.

KROMANN
REUMERT

7. april 2006 De 15 indberetninger videresendtes til indehaveren af markedsføringstilladelsen, EMEA og WHO.
- Maj 2006 Lægemiddelstyrelsen modtog endnu 5 bivirkningsindberetninger vedrørende Omniscan.
11. maj 2006 Møde mellem Lægemiddelstyrelsen og indehaveren af markedsføringstilladelsen vedrørende bivirkningsindberetningerne om Omniscan.
11. maj 2006 Lægemiddelstyrelsen orienterede de øvrige EU-lande om de modtagne bivirkningsindberetninger vedrørende Omniscan og bad om tilbagemelding.
29. maj 2006 Lægemiddelstyrelsen oplyste på sin hjemmeside, at der var igangsat en undersøgelse vedrørende sammenhængen mellem brugen af Omniscan og NSF.
8. juni 2006 The U.S. Food and Drug Administration (FDA) advarede offentligt om mistanke om sammenhæng mellem brugen af Omniscan og NSF, og udstedte nye anbefalinger vedrørende undersøgelse af nyrepatienter med Omniscan.
29. juni 2006 Sagen drøftedes for første gang ved EU's bivirkningskomité.
3. august 2006 Lægemiddelstyrelsen kontaktedes af overlæger fra to hospitaler. Det fremgår af begge henvendelser, at lægerne ikke havde set meddelelsen på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside, men derimod havde hørt om den potentielle risiko ved brug af Omniscan gennem andre kilder.
4. august 2006 Lægemiddelstyrelsen pålagde GE Healthcare at udsende et såkaldt "Dear Healthcare Professional Letter".
7. august 2006 GE Healthcare sendte "Dear Healthcare Professional Letter" til de danske læger.
23. oktober 2006 GE Healthcare indsendte forslag til ændring af produktresumé vedrørende genindførsel af kontraindikationen.
5. februar 2007 Kontraindikation ved brug af Omniscan til nyrepatienter genindførtes.
27. marts 2008 Lægemiddelstyrelsens Redegørelse om kontrastmidlet Omniscan
5. februar 2009 Ministeren meddelte at han ville iværksætte en uvildig advokatundersøgelse af forholdene vedrørende Omniscan.