



Direktoratet for
medisinske produkter

VEDLEGG: HØRINGSSVAR OG VURDERING AV UTLIVERINGSBESTEMMELSE FOR EKULIZUMAB (ATC-KODE L04AJ01) OG RAVULIZUMAB (ATC-KODE L04AJ02)

Kort oppsummering av høringssvar

Følgende høringssvar vedrørende innføring av utleveringsbestemmelse for ekulizumab og ravulizumab ble mottatt innen høringsfristen:

Sykehusinnkjøp

- Sykehusinnkjøp stiller seg positiv til DMPs forslag om at det innføres utleveringsbestemmelse for ekulizumab og ravulizumab.
- Etter at biotilsvarende legemidler til ekulizumab ble tilgjengelige, har det vært gjennomført anbudsrunder. Ny avtale vil i løpet av de kommende månedene medføre bytte av legemiddel for alle pasienter med PNH og aHUS. Sykehusinnkjøp vil trolig gjennomføre nye anbudsrunder i fremtiden, noe som kan medføre nye legemiddelbytter.
- Ulike leverandører av ekulizumab har hatt forskjellige rutiner for å sikre at pasientene har fått nødvendig profylakse og at forskrivere får årlig påminnelse. Sykehusinnkjøp har mottatt henvendelser fra helseforetakene som tyder på at ordningen har vært krevende.
- Selv om kravet om kontrollert distribusjon er opphevet, er det fortsatt krav til MT-innehavere om distribusjon av opplæringsmateriell og utsendelse av årlige vaksinepåminnelser. Sykehusinnkjøp har hatt dialog med kliniker (medlem i SHIs spesialistgruppe for anskaffelse av ekulizumab) at en utleveringsbestemmelse på ATC-nivå legger til rette for sikkerheten på en like god måte som en årlig påminnelse til forskriver.
- Det bemerkes også at ravulizumab ikke er besluttet innført av Beslutningsforum for Nye metoder og har derfor p.t. ingen bruk.

Apotekforeningen

- Støtter ikke forslaget om utleveringsbestemmelse.
- Uttrykker enighet i behovet for å sikre infeksjonsprofylakse, men mener at kvalitetssikringen av legers rekvirering bør foregå på sykehuset og ikke i apotek. Det påpekes at farmasøytens rolle ikke omfatter kontroll av om forskrivende lege har oppfylt faglige forutsetninger for behandlingen. Det foreslås at sykehus etablerer interne prosedyrer og kollegakontroll eller ny funksjonalitet i journalsystemer.
- Mener at kravet om at «*Legen må bekrefte på resepten/rekvisisjonen at pasienten har fått nødvendig infeksjonsprofylakse*» mangler forskriftshjemmel. Det henvises til at det i rekvirerings og utleveringsforskriften kapittel 5 ikke finnes bestemmelser som tilsier at legen skal påføre informasjon om at faglige krav til pasientbehandlingen er gjennomført før resepten utstedes.
- Påpeker manglende funksjonalitet i e-reseptsystemet for informasjon relatert til utleveringsbestemmelser som påskrift på resept om at pasienten har fått nødvendig infeksjonsprofylakse. Mener at en konsekvens av et slikt krav vil være en usystematisk påføring av informasjon på resepten.
- Støtter ikke en utvikling der flere virkestoffer blir underlagt krav om at apotek skal kontrollere påtegninger om gjennomført infeksjonsprofylakse.

Sykehusapotekene

- De fire sykehusapotekforetakene (Sykehusapotekene HF, Sykehusapotekene Nord HF, Sykehusapoteket Midt HF, Sjukehusapoteka Vest HF) leverte et felles høringssvar sendt inn av Sykehusapotekene HF.
- Sykehusapotekene støtter forslaget og mener at de foreslåtte bestemmelsene vil bidra til å styrke pasientsikkerheten og samtidig legge til rette for en effektiv og forsvarlig logistikkdistribusjon.
- Det bes om en vurdering om kravet til å være spesialist kan være for strengt, ettersom leger i spesialisering utgjør en stor del av den kliniske bemanningen.
- Sykehusapotekene mener at håndheving av utleveringsbestemmelsen må ivaretas i legenes forskrivningssystem, ettersom apotekene ikke har tilgang til klinisk informasjon som er nødvendig for å vurdere om rekvireringen er forsvarlig.
- Det henvises til Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler mm. §9.1 for farmasøytikkontroll, der det ikke er omtalt at utleveringsbestemmelser skal være en del av faglig kontroll i apotek.
- Ved håndheving i apotek, påpekes det at utleveringen må stoppes i apoteksystemet, og at det er manglende systemstøtte for dette i dagens apoteksystem. I dag er det etablert praksis at noen utleveringsbestemmelser håndheves i apotek, og dette gjøres manuelt. Jo flere legemidler som krever manuell oppfølging, jo større er risikoen for at det skjer feil. Sykehusapotekene mener at apotekene ikke kan stå ansvarlig for dette.

Helse Sør-Øst RHF

- Støtter foreslått utleveringsbestemmelse.

Helse Vest RHF

- Støtter foreslått utleveringsbestemmelse.

Universitetssykehuset Nord-Norge HF

- Støtter foreslått utleveringsbestemmelse.

Helse Midt-Norge RHF

- Støtter foreslått utleveringsbestemmelse
- St. Olavs hospital HF ved hhv. medisinsk klinikk og hematologen stiller seg positive til den foreslåtte endringen.

Alexion (MT-innehaver)

- Påpeker viktigheten av at ordlyden i utleveringsbestemmelsen er i tråd med forskrivning gjort etter godkjente indikasjoner vurdert i Nye metoder (med henvisning til pågående metodevurdering).

Samsung (MT-innehaver)

- Påpeker at Epysqli ikke har godkjente indikasjoner (p.t.) som behandles av spesialister i nevrologi, dette gjelder kun referanseproduktet Soliris. Mener derfor at nevrologi ikke bør inkluderes som forskrivende spesialitet for Epysqli, og det foreslås at utleveringsbestemmelsen justeres i tråd med legemidlenes godkjente indikasjoner.

Vurdering

Vedtaket er fattet på bakgrunn av en samlet vurdering av hvordan forsvarlig bruk av ekulizumab og ravulizumab best kan sikres der innspill i mottatte hørings svar er tatt til etterretning. DMP har lagt betydelig vekt på legemidlenes alvorlige bivirkningsprofil, herunder den dokumenterte risikoen for alvorlige infeksjoner, og behovet for tydelige rammer som understøtter korrekt gjennomført infeksjonsprofylakse før behandlingsoppstart.

Hovedparten av instansene som har sendt hørings svar støtter foreslått utleveringsbestemmelse. Innspill mottatt i hørings svarene viser at det er bred enighet om betydningen av å sikre at pasienter som behandles med ekulizumab eller ravulizumab mottar anbefalt infeksjonsprofylakse. Det er imidlertid ikke enighet om at dette skal dokumenteres på resept/rekvisisjon før utlevering.

Apotekforeningen støtter ikke DMPs forslag til utleveringsbestemmelse og viser til den andre setningen i utleveringsbestemmelsen om at "legen må bekrefte på resepten/rekvisisjonen at pasienten har fått nødvendig infeksjonsprofylakse". Apotekforeningen viser til kapittel 5 i forskrift om rekvirering og utlevering og mener at DMP ikke har hjemmel til å fatte en slik utleveringsbestemmelse, og at dette er et krav som DMP har "funnet på".

DMP kan med hjemmel i legemiddelforskriften § 7-4 bestemme at et legemiddel skal ha begrenset utlevering. Legemiddelforskriften § 7-4 er hjemlet i legemidelloven § 2. I § 7-4 første ledd gis en ikke-uttømmende liste av hva det skal "tas særlig hensyn til" ved avgjørelsen om et legemiddel skal ha begrenset utlevering. Bruken av "særlig hensyn til" indikerer at de nevnte kriteriene er viktige faktorer i avgjørelsen, men det utelukker ikke at andre relevante forhold også kan tas med i vurderingen. Dette betyr at DMP kan vurdere andre forhold enn de som er spesifikt listet opp når det gis forskrifter om hvilke reseptpliktige legemidler som skal ha en begrenset utlevering etter legemiddelforskriften § 7-4. Bestemmelsen må ses i sammenheng med § 10-4 i forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler m.m., som fastslår at apoteket må "forsikre seg om at utleveringen ikke er i strid med [vilkår gitt i utleveringsbestemmelsen]".

DMP vil bemerke at det fremgår av § 5-1 i forannevnte forskrift at resepter og rekvisisjoner "skal inneholde alle nødvendige opplysninger for å sikre forsvarlig ekspedisjon og riktig bruk av legemidlene" (vår understreking). Slik DMP tolker regelverket, har vi som myndighet et visst handlingsrom når det fattes vedtak om utleveringsbestemmelse i medhold av legemiddelforskriften og forskrift om rekvirering og utlevering. Dette handlingsrommet kan begrunnes i pasientsikkerheten. Vi viser til at det tidligere er fattet vedtak om utleveringsbestemmelser med liknende krav som ikke har blitt utfordret av høringsinstansene, herunder for komplementhemmeren iptakopan.

Sykehusapotekene anfører at det er manglende systemstøtte for å kontrollere kravet om infeksjonsprofylakse i dagens apoteksystem, og at håndheving i apotek krever manuell oppfølging. Dette må derfor ivaretas i legenes forskrivningssystem. Dette er i tråd med Apotekforeningens anmerkninger, men Sykehusapotekene motsetter seg ikke utleveringsbestemmelsen og er overordnet støttende. Sykehusapotekene henviser til at utleveringsbestemmelser ikke er definert som en del av den faglige kontrollen i apotek i forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler m.m § 9-1. DMP vil tydeliggjøre at apotekene med denne utleveringsbestemmelsen ikke er tiltenkt en annen kontrolloppgave knyttet til infeksjonsprofylakse enn å påse at bekreftelse er angitt av lege på resept/rekvisisjon, og denne oppgaven er definert i § 10-4 i nevnte forskrift. Kontroll utført av farmasøyt skal sikre at utlevering av legemidler ikke er i strid med gjeldende utleveringsbestemmelser, som for eksempel begrensninger i utlevering av visse reseptpliktige legemidler.

Ekulizumab og ravulizumab brukes til behandling av svært sjeldne sykdommer og hvor det derfor forventes få utleveringer i apotek. Infeksjonsfaren øker betraktelig som følge av behandlingen, og kan medføre svært alvorlige og potensielt fatale bivirkninger. Tidligere har preparater med ekulizumab og ravulizumab blitt distribuert i egne distribusjonssystemer, CDS (controlled distribution system), et ressurskrevende system hvor hver enkelt distribusjon av legemiddelet krevde at bekreftelse på vaksinasjon av pasient var sendt per skjema fra forskriver til firma.

EMA fjernet nylig kravet om et slikt CDS i markedsføringstillatelsen for preparater med ekulizumab og ravulizumab, etter anbefaling fra PRAC (EMAs sikkerhetskomité). Dette kravet gjelder dermed heller ikke i Norge. Preparatene kan derfor nå distribueres på ordinært vis, og dette bidrar til å legge til rette for medisinbytte og fritt apotekvalg for pasient. Selv om krav om CDS er fjernet, er det fortsatt vurdert at strenge risikominimeringstiltak må være på plass. Dette inkluderer opplæringsmaterieil for forskriver og pasient, samt krav om utsendelse av årlige påminnelser til forskrivere og farmasøyter om infeksjonsprofylakse. Det ansees utfordrende å sikre at slike påminnelser når fram til alle forskrivere/farmasøyter. Påskrift av gjennomført profylakse på resept/rekvisisjon vil fungere som en påminnelse ved hver forskrivning. Dette er med på å oppfylle kravet i markedsføringstillatelsen og skape årvåkenhet hos klinikere.

Sykehusapotekene ber om en vurdering av om kravet til å være spesialist kan være for strengt, ettersom leger i spesialisering utgjør en stor del av den kliniske bemanningen. DMP anerkjenner innspillet. Imidlertid er ikke informasjon om hvilken sykehusavdeling legene arbeider ved og/eller at de er i et LIS-løp angitt i e-resept. Dette vil derfor ikke være tilgjengelig informasjon for alle apotek. En omformulering til å inkludere LIS-leger vil føre til at bestemmelsen ikke er praktisk kontrollerbar uten at det innhentes informasjon utover det som ligger inne i resepten. Videre er ekulizumab og ravulizumab indisert for behandling av svært kompliserte og sjeldne tilstander, med forventet begrenset forskrivning. Det ble heller ikke mottatt innspill på dette kravet fra sykehusene/helseforetakene i høringsrunden. DMP opprettholder derfor kravet om at forskrivning må skje av sykehuslege med spesialitet i blodsykdommer, nyresykdommer, nevrologi eller barnesykdommer.

Samsung, MT-innehaver for Epysqli, påpeker at kun referansepreparatet Soliris har godkjente indikasjoner (p.t.) som behandles av spesialister i nevrologi og foreslår at utleveringsbestemmelsen justeres i tråd med legemidlenes godkjente indikasjoner. DMP anser innspillet som relevant, men bemerker at utleveringsbestemmelse innføres på ATC-nivå, og ikke spesifikt for ulike MT-er. Ulikheter knyttet til godkjente indikasjoner må derfor tas høyde for i bytteordningene. DMP vil også bemerke at dersom ekulizumab og/eller ravulizumab-preparater i framtiden får nye godkjente indikasjoner som behandles av andre legespesialiteter enn de som er nevnt i dette vedtaket, vil utleveringsbestemmelsen justeres til å inkludere disse.

Oppsummert øker behandling med ekulizumab og ravulizumab infeksjonsfaren betydelig, som kan medføre svært alvorlige og potensielt fatale bivirkninger. Risikoen for dette øker betraktelig dersom risikominimeringstiltak ikke er korrekt gjennomført. Krav om påført bekreftelse av nødvendig infeksjonsprofylakse sikrer at risikominimeringstiltaket utføres, og både synliggjør og påminner om infeksjonsfaren og viktigheten av profylakse overfor forskriver og farmasøyt. DMP anser det derfor som nødvendig og avgjørende av hensyn til pasientsikkerheten at det ved utlevering av preparater som inneholder ekulizumab og ravulizumab stilles krav om bekreftelse av infeksjonsprofylakse.

Tiltaket medfører en manuell kontroll i apotekene, men dette er en oppgave DMP anser apotekene må kunne gjennomføre i henhold til bestemmelsene i Legemiddelforskriften § 7-4 og Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler mm § 10-4. Ekulizumab og ravulizumab brukes til behandling av svært sjeldne sykdommer, og det forventes få utleveringer i apotek.



På bakgrunn av mottatte høringsinnspill og vurderingen knyttet til disse fatter DMP med dette vedtak om utleveringsbestemmelse for ekulizumab og ravulizumab/ATC-koder L04AJ01 og L04AJ02 med følgende ordlyd:

«Skal kun utleveres etter resept/rekvisisjon fra sykehuslege som er spesialist i blodsykdommer, nyresykdommer, nevrologi eller barnesykdommer. Legen må bekrefte på resepten/rekvisisjonen at pasienten har fått nødvendig infeksjonsprofylakse.».