

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse,
Holbergsgade 6,
1057 København K.

DANSKE
REGIONER



18-06-2014

Sag nr. 14/1003

Dokumentnr. 30894/14

Danske Regioners samlede redegørelse for sagerne om for høje doser af kemomedicin

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse har den 27. marts 2014 anmodet Danske Regioner om en samlet redegørelse i sagen om fejdosering af kemomedicin.

Ministeriet har anmodet om, at der indgår svar på nedenstående 12 spørgsmål. Danske Regioner har indhentet regionernes bidrag til besvarelse af spørgsmålene. Hvert spørgsmål besvares først med en opsummering af regionernes svar, og hvor det er relevant følger en gennemgang af svarene for de enkelte regioner. I nogle tilfælde er spørgsmålene kun relevante for en eller få regioner. Redegørelsen slutter af med en perspektivering om rapporterede medicineringsfejl med cabazitaxel i europæiske lande og producentens rolle i forhold til at udsende sikkerhedsinformation jf. EU-Kommissionens forordning.

Det skal bemærkes, at når der i redegørelsen nævnes *cabazitaxel* henvises der til det aktive stof i Jevtana. Cabazitaxel kan forlænge overlevelsen hos visse patienter med prostatakræft, hvor kræften har spredt sig til andre dele af kroppen, og hvor hormonbehandling ikke længere har effekt. Der er ikke tale om en kurativ behandling, men om en behandling, som har til formål at være livsforlængende, til patienter, der tidligere har fået hormonbehandling og kemoterapi med et andet stof.

Cabazitaxel er beregnet til patienter med udbredt sygdom og er et stof, som kan give alvorlige bivirkninger, der selv i korrekte doser i sjældne tilfælde kan medføre dødsfald. Patienterne kan bl.a. få alvorlige infektioner på grund af påvirkning af immunforsvaret under behandlingen.

En del af de patienter, der har fået cabazitaxel, har som andre kemoterapi patienter – ud fra et generelt forsigtighedsprincip - fået ordineret behandling med reducerede doser på typisk 80 procent af fuld dosis.

Dampfærgevej 22
Postboks 2593
2100 København Ø

T 35 29 81 00
F 35 29 83 00
E regioner@regioner.dk

Spørgsmål 1:

Er Danske Regioner sikre på, at sagens omfang er fuldstændig afdækket efter at de 7 nye tilfælde fra et protokolleret forsøg i 2011 er dukket op på OUH?

Side 2

Opsummering af regionernes svar

Der er sket en grundig afdækning af sagens omfang i regionerne. På baggrund af nedenstående beskrivelse er det Danske Regioners vurdering, at sagens omfang vedrørende overdosering af cabazitaxel er fuldstændig afdækket.

I alt er der 105 patienter, som har modtaget en for høj dosis med cabazitaxel.

Region Hovedstaden

Region Hovedstadens Apotek har gennemgået fremstillingsforskrifter for alle produkter, der er blandet inden for de seneste 5 år, herunder fremstillingsforskriften for Jevtana. Der er ikke fundet kritiske uoverensstemmelser mellem de i fremstillingsforskrifterne angivne blandingsvejledninger og anvisningerne angivet i leverandørernes produktresuméer. Region Hovedstaden vurderer på denne baggrund, at ingen patienter i regionen har fået overdosis af Jevtana, heller ikke patienter, der har indgået i protokollerede forsøg.

Region Sjælland

Sygehusapoteket i Region Sjælland har ikke håndteret Jevtana før februar 2014, men havde forberedt en forskrift, som er i overensstemmelse med produktresuméet. Region Sjælland vurderer derfor, at ingen patienter er blevet overdoseret med Jevtana i Region Sjælland.

Region Syddanmark

Korrektion til sagens omfang

På Odense Universitetshospital (OUH) er det tidligere angivet, at 46 patienter fik cabazitaxel som standardbehandling og 7 patienter fik cabazitaxel i forsøgsprotokollen (EAP-protokol), dvs. i alt 53 patienter.

Sygehusapotek Fyn har blandet lægemidlet til dette antal patienter, men 2 af patienterne blev imidlertid ikke behandlet med det. Den ene grundet patientens aftagende almene tilstand og den anden grundet en overfølsomhedsreaktion på forbehandlingen. Det korrekte antal er derfor 51 patienter, som har modtaget en for høj dosis af cabazitaxel på OUH.

Det kan desuden bemærkes, at cabazitaxel også blev anvendt på OUH i forbindelse med forskningsprotokollen Tropic i 2007, hvor 11 patienter er behandlet med præparatet. Herudover har OUH indgået i forskningsprotokollen Firstana i september 2011, hvor 18 patienter har modtaget behandling på OUH. Doseringen i disse to protokoller har været korrekt.

I Tropic protokollen blev der anvendt en tidligere version af cabazitaxel, hvor hætteglassene indeholdt en anden mængde end ved alle senere protokoller og standardbehandlinger. De nødvendige oplysninger om faktisk indhold blev givet forud for protokollens start og der har derfor været anvendt korrekte oplysninger i produktionssystemet. Det betyder, at der er sket korrekt dosering selvom der i protokollen er anvendt samme produktionsmetode (gravimetrisk) som ved de 7 patienter i EAP protokollen og da behandlingen overgik til standardbehandling. Ved Firstana-protokollen blev der anvendt en anden metode (volumetrisk) og doseringen har her også været korrekt.

På Sygehus Lillebælt er det i alt 26 patienter, som har modtaget en for høj dosis af cabazitaxel. Det drejer sig om 23 patienter med prostatakræft, der modtog behandlingen som standardbehandling og 2 patienter med ovariecancer, der blev behandlet med præparatet som led i et protokolleret forsøg (TaxOvar). Herudover har yderligere én patient med mammacancer (brystkræft) modtaget præparatet. Patienten fik ved første behandling ordineret 80 procent af normal dosis og har dermed ikke overskredet producentens anbefalede maksimale dosis, hvorfor problemstillingen vedrørende feildosering her blev vurderet irrelevant. Patienten har derfor ikke figureret i de hidtidige opgørelser.

På grund af den initialt nedsatte dosis for denne patient, er det fortsat den lægefaglige vurdering, at doseringsfejlen ikke har haft klinisk betydning, men ordinationen har på grund af fejlblandingen reelt været højere end forudsat, og derfor er det valgt at lade den indgå i denne redegørelse, og vil også være omfattet af den eksterne undersøgelse, jf. svar på spørgsmål 9.

Det skal understreges, at hændelsen for denne patient både tids- og indholdsmæssigt har været behandlet på samme måde som de øvrige patienter i forhold til gennemgang og information.

I alt er det således 77 patienter i Region Syddanmark, som har modtaget en højere dosis med cabazitaxel end planlagt.

Afdækning af sagens omfang

Side 4

Efter sagen med cabazitaxel er alle stamdata i sygehusapotekernes produktionsstyringssystem (Procyon) blevet kontrolleret, og dokumentationsmateriale er blevet gennemgået med henblik på kvalitetssikring.

I den forbindelse er der på OUH fundet en indtastningsfejl ved et lægemiddel, som anvendes i et protokolleret forsøg MK-3475. To patienter er blevet behandlet med lægemidlet, hvor der her er tale om en immunterapi og **ikke** kemoterapi (cellegift). Der henvises til bilag 1 for nærmere redegørelse for den særskilte sag.

I Sygehusapotek Fyns og Sygehus Lillebælts produktionsstyringssystem (Procyon) er registreret stamdata på præparater, der enten er registrerede lægemidler eller lægemidler, som indgår i kliniske forsøg. Det er også her, at alle kemoterapiblandinger bliver registreret med patientnavn, dosis m.m. Med afsæt i produktionsstyringssystemet har det derfor været muligt at genfinde og identificere alle behandlede patienter.

Det er på baggrund af ovenstående Region Syddanmarks vurdering, at sagens omfang vedrørende for høje doser af cabazitaxel er fuldstændig afdækket.

Region Midtjylland

På Onkologisk Afdeling på Aarhus Universitetshospital har 28 patienter fået for høj dosis cabazitaxel.

På Hospitalsapoteket Region Midtjylland foregår blandingen af kemoterapi ved hjælp af et produktionsstyringssystem (Procyon). I dette system registreres alle kemoterapiblandinger med patientnavn, dosis mm. Det har derfor været muligt at genfinde præcise data om produktionen af samtlige cabazitaxel-blandinger samt identificere alle behandlede patienter.

Hospitalsapoteket Region Midtjylland har ikke produceret cabazitaxel i forbindelse med kliniske forsøg.

Aarhus Universitetshospital har den 3. april 2014 bekræftet, at de vurderer, at der ikke er yderligere patienter ud over de 28 oplyste, der er blevet behandlet med forhøjede doser af lægemidlet.

Region Midtjyllands andre hospitaler har ikke varetaget eller varetager ikke behandling af prostatapatienter med cabazitaxel.

Region Nordjylland

Sygehusapoteket Region Nordjylland har gennemgået alle data på cabazitaxel og regimer, som er oprettet med dette stof. Data er opsat korrekt. Der er således Region Nordjyllands vurdering, at ingen patienter i Region Nordjylland har fået overdosis af cabazitaxel.

Spørgsmål 2:

Danske Regioner bedes redegøre for forløbet i sagen fra det tidspunkt i 2012, hvor første hospital tager lægemidlet i brug og frem til dato – herunder redegøre for, hvordan hvert af de tre sygehusapoteker blev opmærksomme på sagen.

På de tre hospitaler, hvor der er sket en fejldosering med cabazitaxel, er det vurderet, at der er givet mellem 16 og 20 procent for høj dosis cabazitaxel til de 105 patienter.

Nedenfor følger Region Syddanmark og Region Midtjyllands beskrivelse af forløbet i hhv. Region Syddanmark og Region Midtjylland.

Region Syddanmark

Region Syddanmark har oplyst følgende om forløbet:

I november 2011 blev stamdata for Jevtana oprettet i produktionssystemet Procyon hos Sygehusapotek Fyn og Sygehusapoteket hos Sygehus Lillebælt med de tilgængelige oplysninger fra det daværende produktresumé (SPC) (bilag 2).

Det fremgår heraf, at det ene hætteglas indeholdende 1,5 ml koncentrat (svarende til 60 mg cabazitaxel) skulle blandes med det medfølgende hætteglas med fortyndingsmiddel (solvens) indeholdende 4,5 ml. Mængdeangivelserne blev anvendt i den automatiserede færdigblanding af medicinen. Det fremgik imidlertid ikke af SPC'et, at der var en større mængde i de to glas, end det der stod på hætteglassene. Konsekvensen er, at der blev færdigfremstillet doser, som var ca. 16-17 procent højere end angivet.

I september 2012 opdaterede Sanofi SPC'et (lagt på EMAs hjemmeside d. **4. oktober 2012** - bilag 3). Det fremgår heraf, at der er 1,5 ml koncentrat, men at påfyldningsvolumen er 1,83 ml. Det fremgår, at koncentrationen indeholdt 73,2 mg cabazitaxel, som følge af påfyldningen med 1,83 ml. Påfyldningsvolumen skal sikre, at der kan kompenseres for væsketab under fremstillingen. Det fremgår også, at hætteglasset med et nominelt indhold på 4,5

ml solvens reelt har et påfyldningsvolumen på 5,67 ml. Påfyldningsvolumen skal sikre, at man opnår en korrekt koncentration ved færdigblandingen. Sygehusapotekerne var ikke opmærksomme på denne præcisering af mængden i SPC'et, og stamdata blev derfor ikke rettet i produktionssystemet Procyon.

Information om ekstra påfyldningsvolumen blev kendt og mistanke om fejl opstod efter henvendelse fra Sanofi den **3. oktober 2013** til Sygehusapoteke Fyn og Sygehusapoteket i Vejle. Baggrunden for henvendelsen var, at Sanofi havde fået rapporteret flere utilsigtede hændelser i Europa vedr. cabazitaxel.

Sygehusapotekerne opdaterede straks ved identifikation af problemstillingen i **oktober 2013** præparatspecifikationer i Procyon med afsæt i gældende produktresumé for cabazitaxel. Hændelsen blev i november 2013 indberettet som en utilsigtet hændelse i Dansk Patient Sikkerhedsdatabase samt som Rapid Alert til Sundhedsstyrelsen.

Erkendelsen af fejlen gav anledning til, at alle SPC'er for standardbehandlinger med registrerede lægemidler blev gennemgået.

Kommentering af oplysninger fra BT's mediedækning af sagen

Det kan bemærkes, at BT i artikel den 4. marts 2014 bl.a. har henvist til, at der i en mail af 14. januar 2013 fra en overlæge på onkologisk afdeling til to medarbejdere på sygehusapoteket på OUH, er videregivet oplysninger om mængdeangivelser og overskuddet af præparatet i glassene.

I en afvigelsesrapport fra sygehusapoteket på OUH fra 3. oktober 2013, hvor der redegøres for fejlen, henvises der til, at man har fået oplyst korrekte mængdeangivelser via denne mail, men at det ved en fejl ikke førte til en ændring i produktionssystemet på daværende tidspunkt. Dette er blevet tolket sådan, at man burde have opdaget problemet tidligere.

Det skal bemærkes, at det i den pågældende mail er korrekt, at der blev videregivet oplysninger om mængdeangivelser og overskud af koncentrat og solvens. Der blev i mailen dog ikke givet udtryk for mistanke om fejldosering, og derfor har mailen på daværende tidspunkt desværre ikke givet anledning til en nærmere undersøgelse af problemet omkring forkerte stamdata i produktionssystemet.

På tilsvarende vis, er der i artiklen henvist til, at Sanofi i mail af den 28. maj 2013 har oplyst sygehusapoteket på Sygehus Lillebælt om, at der er overskud af koncentrat af præparatet i glassene, men at denne oplysning på daværende tidspunkt ikke giver anledning til, at man retter i systemet.

Det kan oplyses, at apoteket på dette tidspunkt henvender sig til Sanofi, som led i en systematisk indhentning af stamdata på alle cytostatika i apotekets produktionsportefølje. Jevtana er ét stof i rækken af præparater. Oplysningerne skal anvendes, idet apoteket på det tidspunkt er i gang med at klargøre nyt produktionssystem, CATO, i testmiljø.

De indhentede data bliver indarbejdet i det nye produktionssystem. Det gør de for Jevtana, men også for alle andre stoffer i rækken af anvendte cytostatika. Denne systematiske indhentning af data til nyt produktionssystem foranlediger ikke en sideløbende gennemgang af de stamdata, som anvendes i det eksisterende produktionssystem Procyon.

Vurdering af bivirkninger

Efter konstatering af fejlen i **oktober 2013** og på baggrund af lister fra sygehusapotekerne, gennemførte de onkologiske afdelinger i Odense og Vejle en patientgennemgang af de involverede patientforløb. Gennemgangen viste, at der ikke var tegn på øgede alvorlige bivirkninger eller øget forekomst af død inden for 30 dage i forhold til det billede, der ses hos patienter, som har fået korrekt dosis af præparatet, jf. svar på spørgsmål 9.

I forbindelse med konstatering af fejlen i 2013 besluttede både OUH og Sygehus Lillebælt mundtligt at orientere de berørte patienter ved deres første aftalte ambulante fremmøde. Hvis patientens forløb på dette tidspunkt var afsluttet, blev patienten i stedet kontaktet telefonisk. Patienterne er mundtligt blevet informeret i perioden **november 2013 - marts 2014**.

Da gennemgangen af patientforløbene ikke gav anledning til at tro, at fejlen havde forårsaget øgede alvorlige bivirkninger eller øget dødelighed blandt de berørte, har man ved denne oprindelige orientering ikke systematisk eller specifikt oplyst om klage-/erstatningsmuligheder ved Patientombuddet og Patienterstatningen. Med samme begrundelse valgte man i første omgang ikke at kontakte pårørende til afdøde.

For at imødegå den eventuelle usikkerhed og utryghed, som sagen, herunder omtalen i medierne, måtte have udløst, har man på OUH og Sygehus Lillebælt den **12. marts 2014** kontaktet disse patienter igen. Denne gang

blev de orienteret skriftligt om forløbet, herunder fik de vejledning om klagemuligheder og muligheden for at søge erstatning ved Patienterstatningen. På samme måde er pårørende til afdøde patienter blevet orienteret om sagen og deres klagemuligheder.

Overdosering i kliniske forsøg

Data fra protokoller på kliniske forsøg var ikke blevet gennemgået på dette tidspunkt i januar 2014. Det var først på baggrund af en anmodning om aktindsigt i et klinisk forsøg - ovennævnte EAP-protokollen - at OUH i **marts 2014** blev opmærksom på, at 7 patienter, der havde deltaget i dette forsøg, også havde været udsat for en overmedicinering. I EAP-protokollen blev der anvendt samme metode til dosering, som blev brugt efter cabazitaxel overgik til at være en standardbehandling. Patienterne eller deres pårørende er skriftlig blevet informeret om fejldoseringen og oplyst om deres klagemuligheder og mulighed for at søge erstatning ved Patienterstatningen.

Der henvises til svar på spørgsmål 10 og 11 for nærmere beskrivelse af omstændighederne ved forsøgsprotokollen i 2011.

Region Midtjylland

Region Midtjylland har oplyst følgende om forløbet:

I **januar 2012** blev cabazitaxel taget i brug på Aarhus Universitetshospital.

Producenten Sanofi havde i produktresumé pr. den 1. december 2011 for cabazitaxel (bilag 2) angivet, at det ene hætteglas indeholdende 1,5 ml koncentrat (svarende til 60 mg cabazitaxel) skulle blandes med det medfølgende hætteglas med fortyndingsmiddel (solvens) indeholdende 4,5 ml. Disse data blev indtastet i produktionsstyringssystemet (Procyon) på Hospitalsapoteket Region Midtjylland.

I realiteten var der et overskud af både koncentrat og medfølgende solvens, således at der er 1,83 ml koncentrat og 5,67 ml medfølgende solvens (som beskrevet under Region Syddanmark). Men det fremgår hverken af etiketterne eller af det første produktresumé.

Hospitalsapoteket fik i forbindelse med ibrugtagning af cabazitaxel oplyst fra producenten, at hele indholdet af hætteglasset med solvens skulle anvendes til fremstilling af stamopløsningen. Det vil sige, at i fremstilling af stamopløsningen opnåede hospitalsapoteket den korrekte koncentration på 10 mg/ml, men pga. indtastning af ovennævnte forkerte oplysninger, beregnede produktionsstyringssystemet en lavere koncentration end den aktuelle.

Dette medførte, at systemet angav, at der skulle anvendes en større mængde af stamopløsningen for at opnå den ordinerede patientdosis. Derved blev der fremstillet doser, som var ca. 16-17 procent højere end angivet.

Side 9

I **maj 2012** foregik der en korrespondance mellem Hospitalsapotekets Cytostatikaafdeling og Sanofi om flere emner. Sanofi oplyste i denne sammenhæng, at hætteglasset med solvens indeholder mere, end der står på glasset. Der blev ikke oplyst om, at der også var overskud i koncentratet.

Oplysningen om overskud af solvens blev indtastet i hospitalsapotekets nye produktionstyringssystem (ServiSys), som var ved at blive gjort klar til produktion. Oplysningen medførte, at hospitalsapoteket beregnede koncentrationen af cabazitaxel til 8,3 mg/ml i stedet for den korrekte koncentration 10 mg/ml. Da opsætningen af data i ServiSys-produktionssystemet er anderledes end Procyon-produktionssystemet, resulterer dette i, at de fremstillede doser er ca. 20 procent højere end angivet. Det skal understreges, at under normale omstændigheder (med indtastning af korrekte data) kommer de to produktionssystemer frem til samme resultat.

Den **4. oktober 2012** blev der lagt et ændret dansk produktresumé fra Sanofi på European Medicines Agency's (EMA) hjemmeside, hvori det oplyses, at der er overskud af både koncentrat og solvens. Der blev hverken fra Sanofi eller sundhedsmyndighederne udsendt yderligere information om denne væsentlige ændring. Og ved en fejl blev ændringen ikke opdaget af hospitalsapoteket, og dermed heller ikke rettet i apotekets to produktionssystemer.

Hospitalapotekets Cytostatikaafdeling blev kontaktet telefonisk af Sanofi i **oktober 2013** og spurgt, om hospitalsapoteket - som foreskrevet - anvender al medfølgende solvens til opblanding med koncentrat. Dette bekræftede hospitalsapoteket, og begge parter konkluderede ved afslutningen af samtalen, at hospitalsapoteket derfor blander cabazitaxel korrekt.

Imidlertid blev der i samtalen ikke taget højde for, at de oprindelige – og ukorrekte – volumendata var indtastet i produktionssystemet, som derfor beregnede en for lav koncentration af stamopløsningen og dermed forkert dosis til patienterne. De fremstillede doser var i virkeligheden henholdsvis ca. 16-17 procent (Procyon) og ca. 20 procent (ServiSys) højere end angivet.

Lørdag d. **2. november 2013** blev Hospitalsapoteket Region Midtjylland kontaktet af Sygehusapoteket på Sygehus Lillebælt pr. telefon, der oplyste, at de havde opdaget et problem vedrørende fremstillingen af cabazitaxel. De anvender Procyon-produktionssystemet, og var opmærksom på, at Hospitalsapoteket Region Midtjylland anvender samme system. Hospitalsapoteket Region Midtjylland undersøgte sine data, og konstaterede samme fejl. Fejlen blev rettet i Procyon-produktionssystemet den **4. november 2013**, og cabazitaxel blev samme dag taget ud af drift i ServiSys-produktionssystemet.

Herefter blev Sundhedsstyrelsen og Onkologisk Afdeling på Aarhus Universitetshospital orienteret om sagen, og der blev efterfølgende arbejdet på at afdække forløbet, omfanget og konsekvenserne.

Fejlmedicineringen blev indberettet til Sundhedsstyrelsen d. **12. november 2013** og derefter som en utilsigtet hændelse i Dansk Patient Sikkerheds Database, og hospitalsapoteket indgik i dialog med Sundhedsstyrelsen om en handlingsplan, der skal forebygge, at lignende produktionsfejl kan ske i fremtiden.

Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, har gennemgået behandlingsforløbene for alle 28 patienter, som er blevet overdoseret med cabazitaxel. Tre patienter er døde under deres behandlingsforløb.

En af de afdøde patienter havde bivirkninger, der tydede på, at han ikke kunne tåle cabazitaxel i den givne dosis, og derfor blev dødsfaldet indberettet til Sundhedsstyrelsen som et dødsfald på grund af kemoterapien.

To af de afdøde patienter fik andre komplikationer i forbindelse med behandlingen, hvor det ikke kan udelukkes, at fejdosering af kemoterapien kan have spillet en rolle.

Yderligere tre patienter har kontaktet afdelingen eller været indlagt med større bivirkninger end forventet. Nogle af disse bivirkninger og indlæggelser kunne måske have været undgået, hvis patienterne ikke var blevet overdoseret.

Alle berørte patienter samt pårørende til afdøde patienter blev informeret pr. brev den **29. januar 2014** med tilbud om en opfølgningsamtale samt hjælp til anmeldelse til Patienterstatningen.

Spørgsmål 3:

Danske Regioner bedes oplyse, hvordan de enkelte regioner vil foretage tæt og systematisk kontrol af produktinformation for de lægemidler, de anvender – herunder om der er forskel på, hvor tæt og systematisk man tilrettelægger kontrollen i de forskellige regioner. I bekræftende fald bedes Danske regioner gøre uddybende rede herfor.

Regionerne oplyser, at de enkelte sygehusapoteker/regioner i øjeblikket har forskellige praktiske løsninger til den systematiske kontrol af produktinformation. Dette skyldes, at sygehusapotekerne ikke ønskede at afvente en fælles løsning (herunder afklaring af denne med Sundhedsstyrelsen), men hurtigst muligt ville have en løsning på plads for at undgå lignende sager om fejdosering.

Der er sideløbende blevet arbejdet på en fælles regional løsning til systematisk kontrol af produktinformation.

Regionernes henvendelse til Sundhedsstyrelsen

Alle sygehusapoteker i Danmark har den 10. februar 2014 skriftligt rettet henvendelse til Sundhedsstyrelsen med bl.a. spørgsmål om præcisering af brug af indlægsseddel (bilag 4). Sygehusapotekerne har desuden skriftligt foreslået Sundhedsstyrelsen en række muligheder for at optimere adgangen til nye eller opdaterede produktresuméer med henblik på at forebygge lignende fejl i fremtiden. Sygehusapotekerne har et ønske om, at produktresuméerne beriges med yderligere oplysninger, så al relevant produktions-teknisk information er samlet et sted.

Det fremgår af Sundhedsstyrelsens svar af 5. maj 2014 (bilag 5), at Sundhedsstyrelsen umiddelbart ikke ser det muligt - inden for de gældende rammer - at stille yderligere krav til leverandørerne om løbende opdatering med produktionstekniske oplysninger eller at optimere overvågningen og kommunikation om ændringer, sådan som sygehusapotekerne foreslår. Sundhedsstyrelsen skriver ikke, om de fremadrettet vil arbejde for ændringer af disse regler og guidelines.

Fælles fremtidig løsning til systematisk kontrol af produktinformation

Alle sygehusapoteker gennemgår allerede nu ugentligt alle opdaterede produktresuméer (SPC'er) fra Sundhedsstyrelsen og European Medicine Agency (EMA). Det sker for at identificere ændringer i oplysninger om produktets sammensætning, fremstillingsmetode og holdbarhed samt øvrige oplysninger, som kan have betydning for produktets kvalitet og fremstil-

ling. I de tilfælde, hvor der konstateres ændringer i produktresuméet, tilrettes oplysningerne i sygehusapotekernes produktionssystemer.

Sygehusapotekerne arbejder på tværs af regionerne for en fælles overvågning af SPC'er.

Hospitalsapoteket Region Midtjylland har i forbindelse med Sundhedsstyrelsens inspektion i marts 2014 og med afsæt i ovennævnte svar fra Sundhedsstyrelsen foreslået nedenstående løsning, som har fuld opbakning fra alle sygehusapoteker i de fem regioner:

Proceduren med ugentlig gennemgang af alle opdaterede produktresuméer (SPC'er) fra Sundhedsstyrelsen og European Medicine Agency (EMA), skærpes med en yderligere overvågning af produkternes indlægssedler på følgende måde:

- For de produkter, hvor der i produktresuméet identificeres produktionsrelaterede ændringer, kontaktes producenten for oplysninger om, hvorvidt ændringen kan implementeres umiddelbart, eller om ændringen først træder i kraft på et senere tidspunkt.
- I de tilfælde, hvor ændringen træder i kraft med det samme, tilrettes oplysningerne i hospitalsapotekets produktionssystem, og indlægssedlen i pakningen overvåges derfor ikke for implementering af den pågældende ændring.
- I de tilfælde, hvor ændringen først træder i kraft på et senere tidspunkt overvåges produktets indlægssedler på batchniveau (portion), og ændringen implementeres i hospitalsapotekets produktionssystemer, når den pågældende batch med ændret indlægsseddel tages i brug.

Fordelen ved ovennævnte procedure er, at det giver sygehusapotekerne mulighed for i god tid at være i dialog med producenterne om produktionsændringer. Desuden kan selve gennemgangen af produktresuméerne og kontakt til producenterne på sigt centraliseres, hvorved der kan opnås en høj og ensartet kvalitet for sygehusapotekerne i alle fem regioner. Proceduren sikrer også, at det enkelte sygehusapoteks ressourcer udnyttes bedst muligt. Indlægssedlerne på de enkelte sygehusapoteker overvåges kun for de produkter, hvor der - ifølge dialogen med producenten - forventes ændringer, som kan have betydning for produktets kvalitet og fremstilling.

Hvis ovennævnte løsning accepteres af Sundhedsstyrelsen, vil den hurtigst muligt blive implementeret i alle fem regioner.

Side 13

Spørgsmål 4:

Danske Regioner bedes endvidere redegøre for den interne håndtering af sagen på OUH - der henvises i øvrigt til ministeriets anmodning om bidrag til besvarelse af alm. spm. 610 (Hvilke retningslinjer er der i forhold til samarbejdet mellem industrien og OUHs kræftafdeling).

Region Syddanmark

Den interne håndtering af sagen i Region Syddanmark er belyst ved spørgsmål 1 og 2.

Samarbejdet mellem industrien og OUH i forbindelse med kliniske forsøg (spm 610)

Region Syddanmark oplyser følgende:

Bekendtgørelse nr. 695 af 12/06/2013 om god klinisk praksis i kliniske forsøg med lægemidler på menneske (GCP-bekendtgørelsen) beskriver samarbejdsrelationer mellem sponsor (firma/producent) og investigator (onkologisk afdeling). Onkologisk Afdeling har interne retningslinjer, der skal sikre efterlevelse af lovgivningen.

I BT-artiklen 21.marts 2014 "Efter BT-afsløring: Nu vokser kræftskandalen" fokuseres på, at samarbejdsaftalen mellem Sanofi og OUH var underskrevet, inden de praktiske detaljer var på plads. Samarbejdsaftalen er imidlertid ikke startskuddet på, at forsøget kan initieres. Ved underskrift skrives primært under på:

- at hospitalet har viljen og ressourcerne til at gennemføre studiet
- at hospitalet ikke vil igangsætte studiet, før der er opnået de nødvendige godkendelser fra myndigheder og Etisk Komite samt indhentet informeret samtykke fra de deltagende patienter
- at hospitalet vil overholde lovgivningen, herunder særligt the ICH Guidelines and the European Guidelines on Good Clinical Practice (hereinafter referred to as "ICH-GCP"), Good Laboratory Practice, the revised versions of the Declaration of Helsinki Directive 95/46/EC and Directive 2001/20/EC. Dette indbefatter bl.a., at forsøg ikke må igangsættes før betingelserne herfor er opfyldt (se EU's Direktiv 2001/20/EC Artikel 3, pkt. 2 <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:DA:PDF>)

- at hospitalet vil gennemføre studiet i overensstemmelse med protokollen og sponsors instrukser (men naturligvis under forudsætning af, at lovgivningen overholdes og alle betingelser forinden er opfyldt)
- at hospitalet har pligt til at indberette hændelser (følger under alle omstændigheder af lovgivningen)
- at studiet skal standses, hvis godkendelse fra myndighed eller Etisk Komité tilbagekaldes
- at aftalen skal kunne opsiges, bl.a. hvis der opstår fare for patienterne.

Aftalerne indgås som oftest, inden der foreligger de nødvendige tilladelser, og opnås disse ikke, skal studiet naturligvis ikke gennemføres. Omvendt kan et studie, hvor de nødvendige godkendelser er indhentet, ikke påbegyndes, før aftalen er underskrevet. Derfor er aftalen ofte underskrevet, inden godkendelserne er på plads.

Det er en forudsætning, at lovgivningen skal være overholdt. Lovgivningen går forud for aftalen, og hospitalet har i de oplagte situationer (fx at sikkerheden for patienterne er i fare, eller tilladelser tilbagekaldes) mulighed for at komme ud af aftalen.

Spørgsmål 5:

Danske Regioner bedes redegøre for, hvordan de øvrige 4 hospitaler, der anvender lægemidlet Jevtana har kunnet undgå at lave samme klargøringsfejl?

Opsummering af regionernes svar

På baggrund af redegørelserne fra alle fem regioner (svar på spørgsmål 2 og 5) kan det konkluderes, at det desværre har været muligt at tolke den oprindelige vejledning til at blande cabazitaxel forskelligt. Derfor har sygehusapotekerne i praksis klargjort produktet forskelligt. På grund af uklarheden i selve vejledningen kan der ikke peges på en bestemt metode, som kunne have forhindret klargøringsfejl. Sygehusapotekerne har ikke – før fejlen blev identificeret i 2013 – haft mistanke om, at der var uklarhed i vejledningen.

Nedenfor fremgår svar fra Region Hovedstaden, Region Sjælland og Region Nordjylland.

Region Hovedstaden

Region Hovedstaden oplyser, at Jevtana anvendes på Herlev Hospital og Rigshospitalet. På Rigshospitalet blev Jevtana taget i brug i juni 2007 og på Herlev Hospital i oktober 2007. Da præparatet blev taget i brug, tolkede

apotekets personale SPC'et korrekt. Blandevejledningen har således været udarbejdet korrekt fra starten.

Side 15

Region Sjælland

Som det også fremgår af svar på spørgsmål 1, har Sygehusapoteket i Region Sjælland indtil for nylig ikke håndteret Jevtana, men havde forberedt en forskrift, som er i overensstemmelse med produktresumeeet. Fra februar 2014 har Sygehusapoteket produceret infusionsvæske med Jevtana i indtil videre ét tilfælde.

Region Nordjylland

Region Nordjylland oplyser, at cabazitaxel været i anvendt i regionen siden 2011. Al håndtering af cabazitaxel er sket i Sygehusapotekets produktionssystem Cato. Al behandling med cabazitaxel er sket via Aalborg Universitetshospital onkologisk dagafsnit 2.

Firmaets oprindelige produktresumee blev opfattet korrekt på Sygehusapoteket Region Nordjylland, hvorfor data i produktionstyringssystemet Cato fra start har været opsat korrekt.

Spørgsmål 6:

Hvad vil Danske Regioner i øvrigt gøre for at undgå, at noget tilsvarende sker igen i forhold til overmedicinering?

Den tætte og systematiske kontrol med produktinformation for de anvendte lægemidler, jf. besvarelse af spørgsmål 3, anses for at minimere risikoen for fejlmedicinering på grund af en fejl i færdigtilberedningen på sygehusapotekerne.

Udover den tætte og systematiske kontrol har de danske sygehusapoteker, som tidligere nævnt, i fællesskab den 10. februar 2014 henvendt sig til Sundhedsstyrelsen med en række forslag til, hvordan overvågning af ændringer i produktresumeeer kan gøres mere enkel og sikker. Henvendelsen indeholder også forslag til, hvordan produktresumeeerne kan blive mere præcise og læsevenlige, hvad angår oplysninger, som er relevante for sygehusapotekerne. Som tidligere nævnt fremgår det af Sundhedsstyrelsens svar af 5. maj 2014, at Sundhedsstyrelsen umiddelbart ikke ser det muligt at imødekomme sygehusapotekernes forslag til forbedringer

Danske Regioner vil desuden opfordre de nationale og europæiske sundhedsmyndigheder til i lovgivningen at stille krav til lægemiddelproducent-

terne om, at de i produktresuméet (SPC) skal anføre produktionstekniske oplysninger af vigtighed for hospitalsapotekernes produktion.

Side 16

Spørgsmål 7:

Kan Danske Regioner bekræfte, at der er fuld enighed på tværs af regioner om, at patienter og deres pårørende skal informeres – også om erstatningsmuligheder – når der sker fejl?

Regionerne følger lovgivningen vedrørende information af patienter i tilfælde af fejl. Det betyder, at der på tværs af regionerne fuld enighed om, at når der i en situation som denne er sket en fejl, så skal patienten informeres om fejlen og muligheden for at klage til Patientombuddet og søge erstatning ved Patienterstatningen. Pligten til at vejlede om erstatningsmulighed følger direkte af lovgivningen og pligten til at vejlede om andre klagemuligheder, er et almindeligt forvaltningsretligt princip.

Danske Regioner bekræfter, at der på tværs af regionerne er enighed om at overholde disse regler og principper.

Spørgsmål 8:

Hvad vil Danske Regioner i øvrigt gøre for at undgå at noget tilsvarende sker igen i forhold til information af patienter

Sygehusene i regionerne har stor opmærksomhed på at sikre korrekt information til patienten. Patienten skal altid have fyldestgørende information. Regionerne vil i lyset af de konkrete sager have særlig fokus på, hvordan de informerer patienter og pårørende i tilfælde, hvor der er opstået fejl, herunder informerer om klagemuligheder hos Patientombuddet og/eller Patienterstatningen.

Som det fungerer i dag er det op til de enkelte sygehuse og regioner at sikre, at reglerne overholdes i de enkelte sager. Regionerne vil fremover sikre, at der ved tværregionale problemstillinger, så vidt muligt hurtigt iværksættes en tværgående koordinering og en ensartet vurdering af sagerne.

Spørgsmål 9:

Danske Regioner bedes redegøre for diskrepans mellem bivirkningsindberetningerne fra henholdsvis Århus, Odense og Vejle samt metoderne, der er anvendt i vurderingen af de enkelte patientforløb på de 3 steder. Danske Regioner bedes foranstalte en fornyet gennemgang af sagerne, som kan præsenteres for Sundhedsstyrelsen. Ministeriet skal anmode om at gennemgangen sker på et ensartet grundlag i alle regioner.

Opsummering af regionernes svar

Nedenfor fremgår de metoder, der er anvendt ved vurdering af bivirkninger af for høj dosis af cabazitaxel.

De 3 hospitaler vurderer, at de grundlæggende har anvendt den samme tilgang til opgørelsen af bivirkningerne. Forskellen er den måde hospitalerne har tolket resultaterne på, hhv. individuel vurdering eller opsummeret på gruppebasis. I Odense har man sammenlignet forekomsten af alvorlige bivirkninger/død inden for 30 dage hos *hele gruppen* af overdoserede patienter og sammenholdt med en referencegruppe. I Vejle og Århus har man vurderet hvorvidt alvorlige bivirkninger/ død inden for 30 dage hos den *enkelte patient* skønnes at kunne have en relation til fejldoseringen.

Aarhus Universitets Hospital har oplyst overfor Sundhedsstyrelsen, at 28 patienter har fået en for høj dosis af lægemidlet Jevtana, og hospitalet har oplyst, at det ikke kan udelukkes, at 6 patienter, hvoraf 3 er døde, har fået bivirkninger på grund af fejldoseringen.

Til sammenligning har OUH i alt 51 patienter (inkl. de 7 patienter fra forsøget i 2011) jf. spørgsmål 1 fået en for høj dosis af lægemidlet Jevtana. OUH har oplyst, at der ikke er noget der tyder på, at fejlen har medført øgede alvorlige bivirkninger eller øget dødelighed for denne patientgruppe. 26 patienter på Sygehus Lillebælt har fået en højere dosis end planlagt, og heller ikke Vejle har konstateret øgede alvorlige bivirkninger som følge af fejldoseringen.

Uvildig ekstern, fornyet gennemgang af sagerne

Region Syddanmark og Region Midtjylland har i fællesskab besluttet at tage initiativ til en fornyet gennemgang af sagerne med inddragelse af uvildig udenlandsk ekspertise. De uvildige eksperter skal - ud fra et ensartet grundlag - gennemgå patientforløbene igen for at vurdere, hvilken virkning overdoseringen har haft på de berørte patienter. Skabelon og proces for gennemførelse af denne undersøgelse er ved at blive fastlagt.

Inden regionerne påbegynder processen med den fornyede uvildige gennemgang inddrages Sundhedsstyrelsen som auditør, og det forventes, at Sundhedsstyrelsen i juni 2014 kan godkende regionernes oplæg til skabelon for den fornyede gennemgang. Det forventes også, at Sundhedsstyrelsen sikrer, at der ikke er habilitetsproblemer i udpegningen af de eksterne eksperter.

Der henvises til brev fra sundhedsdirektørerne i Region Syddanmark og Region Midtjylland sendt til Sundhedsstyrelsen 2. maj 2014 vedrørende planerne for ekstern gennemgang (bilag 6).

Med forbehold for den eksterne undersøgers kalender stiles der efter, at den fornyede gennemgang er tilendebragt i sommeren 2014.

Metoder anvendt til vurdering af bivirkninger

Nedenfor redegøres for metoderne, der er anvendt i vurderingen af de enkelte patientforløb på sygehusene i henholdsvis Århus, Odense og Vejle. Først redegøres for gennemgangen i Region Midtjylland og dernæst gennemgangen i Region Syddanmark.

Region Midtjylland

Århus Universitetshospital oplyser, at de har registreret bivirkninger som følger:

- Samtlige behandlingsforløb på de 28 patienter er på baggrund af journalmateriale blevet gennemgået af en overlæge.
- Bivirkninger er graderet efter en international anerkendt skala (Common Terminology Criteria for Adverse Events).
- Alvorlige bivirkninger (grad 3 og 4) og død inden for 30 dage efter en behandling er registreret.
- Som referencegruppe er der taget udgangspunkt i en randomiseret fase III undersøgelse: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial (De Bono et al, Lancet 2010;376:1147-54), hvor der er givet samme behandlingsregime, men i rette dosis.

Region Syddanmark

OUH oplyser, at de har registreret bivirkninger på følgende vis:

- Samtlige behandlingsforløb på de 51 patienter er på baggrund af journalmateriale gennemgået af en projektsygeplejerske, der har registreret alvorlige bivirkninger (grad 3-4) samt død inden for 30 dage efter behandling. Bivirkninger er graderet efter en internatio-

- Som referencegruppe er der taget udgangspunkt i en randomiseret fase III undersøgelse: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial (De Bono et al, Lancet 2010;376:1147-54), hvor der er givet samme behandlingsregime som hos de overdoserede patienter, men i rette dosis.
- Referencegruppen er en højt selekteret patientgruppe i modsætning til de overdoserede patienter. Risikoen for bivirkninger i de 2 grupper er således ikke helt sammenlignelige, men det er det bedste sammenligningsgrundlag, der eksisterer. Der er således ikke en opgørelse af en standard patientgruppe, der har fået cabazitaxel i normal dosis, som ville være et bedre sammenligningsgrundlag.
- Ved sammenligning af de overdoserede patienter med referencegruppen kunne data ikke understøtte, at fejdoseringen havde medført en gennemgående højere grad af alvorlige bivirkninger. Der har blandt de 51 patienter været 2 dødsfald inden for 30 dage efter behandling. Den ene patient blev bragt død ind på hospital efter at være faldet om på cykel. Den anden patient døde som følge af kræftsygdommen. Det er OUH's opfattelse, at ingen af dødsfaldene kan relateres til overdoseringen.

Sygehus Lillebælt har oplyst, at de har registreret bivirkninger på følgende måde:

På Sygehus Lillebælt er der foretaget journalgennemgang af de 26 patientforløb. Samtlige de behandlinger, som de pågældende patienter har fået, er registreret med planlagt dosis og dato.

Der er ud fra journalnotater opsamlet oplysninger om:

- hæmatologisk toxicitet,
- non – hæmatologisk toxicitet og
- indlæggelser i relation til behandlingen med kemoterapi

Ved gennemgang af patienternes forløb kunne det konstateres, at en stor del af patienterne var døde som følge af deres grundsygdom, og ingen af patienterne var døde i relation til behandlingen med cabazitaxel. Tre af patient-

terne, der var behandlet med cabazitaxel havde været indlagt med svækket immunsystem og febrilia i efterforløbet af behandlingen. Alle patienter kom sig hurtigt. De havde henholdsvis 6, 6 og 6 indlæggelsesdage. Ved efterfølgende behandlinger blev doseringen af cabazitaxel reduceret til 80 procent af dosis ved den primære behandling.

En patient havde oplevet tiltagende føleforstyrrelser i arme og ben under behandlingen med cabazitaxel. Derudover havde en del af patienterne kvalme og udtalt træthed. Der var således tale om kendte bivirkninger til behandlingen med cabazitaxel.

Spørgsmål 10:

Danske Regioner bedes redegøre for, hvorfor OUH kørte videre med projektet, selvom der var tvivl om klargøringen/færdigtilberedningen af lægemidlet, og selvom man ikke havde fået et entydigt svar fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om klargøringen?

Region Syddanmark har bidraget med følgende besvarelse:

Cabazitaxel blev i forbindelse med EAP-protokollen, som var klar til opstart i januar 2011, oprettet i produktionssystemet Procyon med stamdata, som var indhentet fra samarbejdspartnere i det kliniske forsøg.

I forbindelse med forsøgets afvikling rettede Sygehusapotek Fyn i januar 2011 henvendelse til Sanofi om doseringen af cabazitaxel. Det var opfattelsen, at det var en mindre korrektion af massefylden, der var uafklaret. Sygehusapotek Fyn fik imidlertid ikke et entydigt svar fra Sanofi. Sygehusapotek Fyn vurderede, at konsekvensen af usikkerheden om massefylden var 1 procent, hvor Dansk Lægemiddelstandard tillader højst 10 procent i usikkerhed. Trods et usikkert svar fra Sanofi gav det derfor ikke anledning til ændring af doseringsprincippet.

Hverken Sygehusapotek Fyn eller Onkologisk Afdeling har således haft mistanke om, at der var dispenseringsproblemer, der medførte en fejldosering. Hvis OUH havde været vidende om én risiko for fejldosering, ville man naturligvis ikke have fortsat forsøget.

Endvidere skal der gøres opmærksom på, at det i henhold til dansk lovgivning (Bekendtgørelse nr. 695 af 12/06/2013 om god klinisk praksis i forbindelse med kliniske forsøg med lægemidler på mennesker), er sponsor som er ansvarlig for gennemførslen og kvaliteten af et forsøg med lægemidler på mennesker. I tilfælde af afvigelse skal sponsor "træffe skridt" til sik-

ring af forsøgets kvalitet, samt at der i tilfælde af alvorlig eller gentagende afvigelse straks sker underretning herom til Sundhedsstyrelsen. Det er OUH's opfattelse, at såfremt Sanofi i deres funktion som sponsor i dialogen med Sygehusapotek Fyn om massefylde havde haft opfattelsen af, at der var protokolafvigelse, ville der være blevet gjort opmærksom herpå.

Spørgsmål 11:

Danske Regioner bedes endvidere oplyse, om der er lavet en evaluering af forskningsprojektets negative og positive resultater og i bekræftende fald, om evalueringen indeholder oplysninger om overdosering.

Region Syddanmark oplyser, at der er lavet en gennemgang af EAP-protokollens patienter, og resultatet heraf var planlagt til at blive offentliggjort den 28. marts 2014. Umiddelbart forud for den planlagte offentliggørelse konstaterer OUH, at 7 patienter fra Odense, som indgår i protokollen, har været udsat for en for høj dosis af præparatet. På den baggrund valgte OUH i samråd med Sanofi at aflyse offentliggørelsen, da forudsætningen for opgørelsen således hvilede på et ukorrekt grundlag. De 7 patienter indgår i den fornyede gennemgang af de patienter, der har modtaget for høj dosis af Jevtana.

Spørgsmål 12:

Danske Regioner bedes redegøre for, hvorfor de tre hospitaler har påbegyndt behandling med Jevtana, når man har været i tvivl om, hvorvidt man har færdigtilberedt korrekt.

Opsummering af regionernes svar

Som også anført under svar på spørgsmål 10, har der på de tre hospitaler ikke været tvivl, da produktionen af Jevtana blev sat i gang. Derfor har der ikke bevidst været tale om at påbegynde en behandling på et mangelfuldt grundlag.

Til hospitalsapotekernes produktionssystemer er der behov for at kende massefylden af en given opløsning. Denne massefylde beder hospitalsapoteket lægemiddelproducenten om at oplyse, men hvis denne ikke kan eller vil oplyse den, er det muligt at beregne massefylden ud fra produktets indholdsstoffer.

Nedenfor fremgår bidragene fra Region Syddanmark og Region Midtjylland.

Region Syddanmark

I forhold til de to hospitaler i Region Syddanmark henvises til spørgsmål 10.

Side 22

Region Midtjylland

Region Midtjylland igangsatte behandling med Jetvana på et senere tidspunkt end Region Syddanmark som det fremgår af besvarelse af spørgsmål 2.

Region Midtjylland oplyser, at i den aktuelle sag fik Hospitalsapoteket Region Midtjylland massefylden på cabazitaxel oplyst fra Sanofi den 17. november 2011 og producerede første behandling med cabazitaxel den 6. januar 2012. Hospitalsapoteket var på dette grundlag ikke i tvivl om korrekt færdigtilberedning. Fejlen i Aarhus skyldes, at Sanofi i sin første produktinformation (dateret den 1. december 2011) vedrørende cabazitaxel ikke havde oplyst, at der var tilsat et kendt overskud af aktivt stof til hætteglasset.

Perspektivering

Side 23

Der kan være grund til at henlede opmærksomheden på, at problemerne med korrekt dosering af cabazitaxel ikke alene er et dansk fænomen. Aarhus Universitetshospital foretog den 23. januar 2014 en søgning, der viser, at der i flere europæiske lande er blevet rapporteret om medicineringsfejl i 2012 og 2013 med cabazitaxel. Der er dermed grund til at kigge på om de produktionstekniske data i produktresumeeerne kan forbedres på europæisk plan.

- På European Medicines Agency's Medication-errors workshop 28. februar 2013 i London viste Mariá José Otero, Institute for Safe Medication Practices, Spanien, en præsentation, hvor det på side 9 fremgår, at der i Spanien blev rapporteret medicineringsfejl med cabazitaxel, da stoffet blev introduceret i Spanien: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/03/WC500139868.pdf
- 17. september 2013 skrev flere hollandske medier under overskrifter som 'Onderzoek naar dood na hoge dosis chemokuur', at efter indberetning til 'Centrale Medicatie-incidenten Registratie (CMR)' undersøges to dødsfald efter overmedicinering med cabazitaxel. Medierne skriver, at der i Holland er rapporteret yderligere seks tilfælde af overmedicinering med cabazitaxel. http://www.telegraaf.nl/binnenland/21896309/__doden_na_hoge_dosis_chemokuur__.html
- På årsmødet i 'International Medication Safety Network' 11-12. oktober 2013 i Paris fortalte Arianne van Rhijn og Jacqueline Santen-Reestman om den hollandske CMR. På side 11 i deres præsentation konkluderer de om cabazitaxel-sagen under overskriften 'What went wrong' bl.a., at der i det første produktresume ikke var nogen information om overfyldning. Og at EMA i 2012 anmodede om en opdatering af produktresumeeet efter hændelser i Finland, men at sundhedspersonale ikke blev informeret. <http://www.intmedsafe.net/PastAnnualMeetings/2013112113021%5ECentral%20Medication%20incidents%20Registration%20-%20Netherlands%20-%202013.pdf>
- 23. oktober 2013 informerede Sanofi det britiske sundhedsvæsen i et brev med overskriften 'Jevtana (cabazitaxel): risk of medication error':

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/drugsafetymessage/con333636.pdf>

Side 24

- Sanofi informerede i Danmark via et brev 'Direkte sikkerhedsinformation til sundhedspersonale. JEV TANA (cabazitaxel): Risiko for medicineringsfejl ved klargøring af Jevtana' dateret 7. november 2013:
<https://sundhedsstyrelsen.dk/~media/DCE8B2FBA8044632826A5D79C8B4442B.ashx>

Danske Regioner finder det ud fra ovennævnte bemærkelsesværdigt, at Sanofi ikke på eget initiativ langt tidligere i forløbet har informeret sundhedspersonale om risikoen for medicineringsfejl. Sanofi må på baggrund af de spanske indrapporteringer allerede i 2012 eller som minimum tidligt 2013 have været klar over risikoen for fejldosering. Sanofi har i denne sag fastholdt, at firmaet ikke på et tidligere tidspunkt har udsendt et brev vedr. "Direkte sikkerhedsinformation til sundhedspersonale", da sundhedsmyndighederne ikke havde krævet dette. Det fremgår dog tydeligt af artikel 22 i EU-Kommissionens forordning nr. 1234/2008 (bilag 7) samt EU-kommissionens forordning nr. 712/2012 (bilag 8), at indehaveren af en markedsføringstilladelse på eget initiativ må udsende en sådan sikkerhedsinformation, hvis der er fare for folkesundheden.

Bilag:

Side 25

- Bilag 1: Region Syddanmarks redegørelse for overdosering med lægemidlet MK-3475.
- Bilag 2: SPC 2011.
- Bilag 3: SPC 2012.
- Bilag 4: De danske sygehusapotekers henvendelse til Sundhedsstyrelsen med en række forslag til forbedring af diverse procedurer vedr. overvågning af produktresuméer. Dateret 10. februar 2014.
- Bilag 5: Svar fra Sundhedsstyrelsen på brev fra sygehusapotekerne. Dateret 5. maj 2014.
- Bilag 6: Brev fra Region Midtjylland og Region Syddanmark til Sundhedsstyrelsen vedr. den fornyede sagsgennemgang. Dateret 30. april 2014.
- Bilag 7: EU-Kommisionens forordning nr. 1234/2008 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler.
- Bilag 8: EU-Kommisionens forordning nr. 712/2012 om ændring af forordning (EF) nr. 1234/2008 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler.