

## **Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsførings-tilladelse for lægemidlet ProQuad**

### **Resumé**

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet ProQuad. Lægemidlet anvendes til vaccination mod mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper.

I et tidligere grundnotat blev det tilkendegivet, at Danmark kunne støtte Kommissionens forslag om udstedelse af en markedsføringstilladelse til ProQuad. På baggrund af indvendinger fra Frankrig finder Lægemiddelstyrelsen imidlertid, at en vedtagelse af forslaget i dets nuværende udformning vil medføre et potentielt patientsikkerhedsproblem, idet pakningen skal åbnes med henblik på at opbevare tørstof og væske under forskellige temperaturer. Herved øges risikoen for fejl og forvekslinger.

### **1. Indledning**

Kommissionens forslag (EU/1/05/323/001-011 (EMEA/H/C/622)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 20. december 2005.

Forslaget har som retsgrundlag artikel 10, stk. 2, i Rådets forordning 726/2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur.

Forslaget har været behandlet i skriftlig procedure. Medlemsstaternes stillingtagen til forslaget skulle være formanden for forskriftskomiteén i hænde senest den 10. januar 2006.

Under den skriftlige procedure påpegede Frankrig, at leveringen af tørstof og væske til opløsning i én og samme pakke udgør et potentielt patientsikkerhedsproblem, idet der er forskellige krav til opbevaring.

Forslaget om udstedelse af markedsføringstilladelse til ProQuad skal derfor drøftes på mødet i den stående komité den 13. februar 2006.

Efter forordning 726/2004 skal en central godkendelsesprocedure følges ved ansøgninger om udstedelse af markedsføringstilladelse til lægemidler udviklet på grundlag af en række bioteknologiske fremgangsmåder. Proceduren skal desuden anvendes ved godkendelse af lægemidler til mennesker med et indhold af nye aktive stoffer (der ikke tidligere har været godkendt i et lægemiddel inden for EU), når de pågældende lægemidler er fremstillet til behandling af immunforsvarssygdomme, kræft, visse nervelidelser, sukkersyge og sjældne sygdomme samt ved godkendelse af veterinære lægemidler bestemt til at fremme dyrs vækst eller produktivitet.

Virksomhederne kan endvidere frivilligt anmode om anvendelse af den centrale procedure for andre lægemidler med et nyt aktivt stof, lægemidler som

er behandlingsmæssigt, videnskabeligt eller teknisk nyskabende, samt lægemidler hvor en tilladelse på fællesskabsplan kan være til gavn for patienterne.

Ansøgninger, der behandles efter den centrale procedure, indsendes til Det Europæiske Lægemiddelagentur. Lægemiddelagenturets udtalelse om ansøgningen afgives af et af agenturets videnskabelige ekspertudvalg. Ved ansøgninger om godkendelse af lægemidler til mennesker afgives udtalelse af CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use – Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler). Hvert medlemsland har udpeget 1 medlem til dette udvalg.

Kommissionen træffer afgørelse om godkendelse eller nægtelse af godkendelse af udstedelse af en markedsføringstilladelse efter forvaltningsproceduren i Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler. Kommissionen vedtager de foreslåede foranstaltninger, der straks finder anvendelse. Opnås der ikke kvalificeret flertal i udvalget, forelægger Kommissionen sin beslutning for Rådet. Kommissionen kan i så fald udsætte anvendelsen af de foranstaltninger, den har vedtaget, i 1 måned. Rådet kan med kvalificeret flertal træffe anden afgørelse inden for 1 måned. Har Rådet ikke inden for fristen på 1 måned truffet en anden afgørelse, gennemfører Kommissionen sin beslutning.

## **2. Forslagets formål og indhold**

Vedtagelse af Kommissionens forslag til beslutning indebærer, at der af Kommissionen kan udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet ProQuad, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 25 medlemslande.

### **Kort beskrivelse af lægemidlet**

ProQuad er indiceret til samtidig vaccination mod mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper hos personer fra 12 måneders alderen. ProQuad er en vaccine, der indeholder levende, men svækkede virus af de typer, der kan forårsage de almindelige børnesygdomme mæslinger (morbilli), fåresyge (parotitis epidemica), røde hunde (rubella) og skoldkopper (varicella).

Når en person vaccineres med ProQuad, danner kroppens naturlige forsvar (immunsystemet) antistoffer mod de nævnte virus. Antistofferne beskytter den vaccinerede mod at udvikle sygdom, hvis personen senere udsættes for smitte.

Vaccination mod mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR-vaccinen) blev indført i det danske børnevaccinationsprogram i 1987. Vaccinen tilbydes alle raske børn over 15 måneder, og der været stor dækning både med hensyn til MFR 1 og 2, hvilket blandt andet har resulteret i, at der ikke blev anmeldt et eneste tilfælde af mæslinger i 2003 og 2004 og kun 2 i 2005.

Vaccination mod skoldkopper har ikke været rutine, og ca. 98 pct. af den del af den voksne befolkning, der er født og opvokset i Danmark, har haft skoldkopper og er dermed immune.

Undersøgelser med en enkelt dosis levende skoldkoppevaccine til raske børn har vist en beskyttende effekt på 85 pct. mod alle former for skoldkopper og på 97 pct. mod moderat til svær sygdom. Ved vaccination med ProQuad opnås antistofkoncentrationer på samme niveau som med den levende skoldkoppevaccine, hvorfor man kan forvente et lige så godt respons.

Skoldkopper er normalt en mild børnesygdom med en komplikationsfrekvens på 3,5-5 pct. i form af f.eks. bakteriel hudinfektion, mellemørebetændelse og lungebetændelse. Voksne, særligt gravide, og for tidligt fødte har øget risiko for komplikationer, og dette er endnu mere udtalt for personer med et dårligt fungerende immunforsvar. Således har skoldkopper et dødeligt forløb hos ca. 10 pct. af leucæmipatienterne.

Ukompliceret skoldkoppesygdom kræver normalt kun symptomatisk eller slet ingen behandling. Antiviral behandling med aciclovir eller valaciclovir er som regel kun indiceret hos de omtalte risikogrupper, hvor den kun har effekt, såfremt den bliver iværksat ved udslættets start.

For at opnå optimal beskyttelse mod skoldkopper skal personer fra og med 12 måneder have 2 doser ProQuad eller en enkelt dosis ProQuad efterfulgt af en dosis af en vaccine alene rettet mod skoldkopper. Anden dosis må tidligst gives én måned efter den første og helst inden for 3 måneder efter.

Sikkerheden af ProQuad er i undersøgelser omfattende mere end 5.000 børn sammenlignet med sikkerheden af den levende skoldkoppevaccine og MFR vaccinen. De bivirkninger, der forekom hyppigere, var feber og mæslingelignende udslæt. Symptomerne indtraf sædvanligvis inden for 5-12 dage og varede kun kortvarigt. Forekomst af bivirkninger efter anden vaccination var ikke større end efter den første vaccination.

Vaccinen må ikke gives til børn, der tidligere har udvist overfølsomhed over for skoldkoppe-, mæslinge-, fåresyge- eller røde hunde-vacciner eller over for øvrige indholdsstoffer i vaccinen – og der bør, som ved enhver anden vaccination, være umiddelbar adgang til relevant medicinsk behandling og overvågning i tilfælde af en overfølsomhedsreaktion efter injektion af vaccinen.

Feber og akut sygdom bør føre til udskydelse af vaccination.

Vaccinen må ikke gives til gravide, og graviditet bør undgås de første 3 måneder efter vaccination.

Vaccinen leveres i form af et hætteglas med tørstof til opløsning samt den anbefalede væske (solvens) til opløsning i en sprøjte med kanyle. Hætteglas og sprøjte leveres i samme pakke, men skal opbevares under helt forskellige betingelser. Således skal tørstoffet opbevares ved -15 grader C beskyttet mod lys og væsken til opløsning i køleskab. De to produkter skal blandes umiddelbart før anvendelsen.

### **3. Nærhedsprincippet**

Der er tale om en gennemførelsesforanstaltning for en allerede vedtagen retsakt. Overvejelser om nærhedsprincippet er derfor ikke relevante.

### **4. Udtalelser**

Europa-Parlamentet skal ikke udtale sig om forslaget.

### **5. Forslagets konsekvenser for Danmark**

Vaccination af personer med nedsat immunforsvar er en specialistopgave. ProQuad vil som ovenfor nævnt med stor effektivitet kunne forebygge de almindelige børnesygdomme mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper og vil dermed kunne forebygge de komplikationer, der i sjældne tilfælde ses ved disse sygdomme.

Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at selve lægemidlet fuldt ud lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet. Det er derfor Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at markedsføringen af selve lægemidlet kan indebære behandlingsmæssige fordele, og i den sammenhæng udgør forslaget en bedring af sundhedsbeskyttelsen.

Som påpeget af Frankrig i den skriftlige procedure udgør det forhold, at producenten har valgt at levere hhv. tørstof og væske til opløsning i én og samme pakke til trods for helt forskellige opbevaringskrav imidlertid et potentielt patientsikkerhedsproblem. De forskellige krav til opbevaring gør, at grossist og/eller apotek skal åbne emballagen og opbevare de to dele adskilt. Herved øges risikoen for forvekslinger og andre fejl. Af patientsikkerhedsårsager kan Danmark derfor ikke støtte forslaget i dets nuværende udformning.

Da man endnu ikke kender den pris, som ProQuad vil blive solgt til, kan man ikke præcist udtale sig om forslaget økonomiske konsekvenser for amtskommunerne.

Forslaget vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

En vedtagelse af Kommissionens forslag vil ikke kræve dansk lovgivning.

### **6. Høring**

Ansøgninger om markedsføringstilladelser til lægemidler forelægger Lægemiddelstyrelsen ikke for andre myndigheder eller organisationer, da disse sager med ledsagende dokumentationsmateriale indeholder oplysninger om forretningshemmeligheder af sensitiv karakter.

## **7. Regeringens foreløbige generelle holdning**

Regeringen kan ikke støtte forslaget, med mindre der kan findes en tilfredsstillende løsning i forhold til det patientsikkerhedsmæssige problem, som en åbning af pakningen med henblik på korrekt opbevaring af tørstof og væske medfører. Eksempelvis kunne ændrede krav til emballering og mærkning af tørstof og væske minimere risikoen for forvekslinger væsentligt.

## **8. Generelle forventninger til andre landes holdninger**

Forslaget har været behandlet i ekspertudvalget CHMP, som med enstemmighed har kunnet anbefale markedsføringen af det pågældende lægemiddel.

Forslaget har ikke været drøftet i EU-regi efter behandlingen i CHMP, hvorfor forhandlingssituationen er uafklaret.

Forslaget om udstedelse af markedsføringstilladelse til ProQuad vil blive drøftet på møde i den stående komité den 13. februar 2006. Mødet er blevet arrangeret på foranledning af Frankrig, der har påpeget, at risikoen for fejl ved brug af lægemidlet er øget, idet det er nødvendigt at åbne pakningen, da tørstof og væske skal opbevares forskelligt.

## **9. Tidligere forelæggelse for Folketingets Europaudvalg**

Forslaget har i et tidligere grundnotat været forelagt Folketingets Europaudvalg, hvor det blev tilkendegivet at Danmark kunne støtte Kommissionens forslag.