

Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse med betingelser for lægemidlet til sjældne sygdomme "Thalidomide Pharmion - Thalidomide"

Resumé

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet Thalidomide Pharmion – (Thalidomide).

Thalidomide Pharmion skal bruges i kombination med den klassiske kemoterapi melfalan og prednisolon som førstevalgsbehandling af patienter med ubehandlet myelomatose (en sjælden kræftsygdom i knoglemarven) i alderen >65 år eller som er uegnede til mere intensiv kemoterapi.

Thalidomid er et kraftigt humant teratogen, der har en høj frekvens (ca. 30 pct.) af alvorlige og livstruende fødselsdefekter. Thalidomide Pharmion skal derfor ordineres og gives i overensstemmelse med Thalidomide Pharmions svangerskabsforebyggelsesprogram.

En vedtagelse af forslaget kan indebære behandlingsmæssige fordele, og i den sammenhæng udgør forslaget en forbedring af sundhedsbeskyttelsesniveauet i Danmark.

1. Indledning

Kommissionens forslag (EU/1/08/443/001 (EMEA/H/C/823)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 13. marts 2008.

Endvidere foreligger der forslag til beslutning om gennemførelse af betingelser og restriktioner i henhold til artikel 127a i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF, for så vidt angår tilladelse til markedsføring af lægemidlet Thalidomide Pharmion.

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 lægemiddellagentur.

Forslaget behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslaget skal være formanden for forskriftskomiteén i hænde senest den 2. april 2008.

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 sjældne sygdomme afgives først udtalelse af COMP (Committee on Orphan Medicinal Products - Udvalget for Lægemidler til Sjældne Sygdomme), der afgør, om det pågældende produkt kan få status som et lægemiddel til sjældne sygdomme. Såfremt COMP kan godkende denne status, afgives herefter udtalelse af CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use – Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler). Hvert medlemsland har udpeget 1 medlem til henholdsvis COMP og CHMP.

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 med betingelser til lægemidlet Thalidomide Pharmion, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 27 medlemslande.

Kort beskrivelse af lægemidlet

Thalidomide Pharmion (thalidomid) skal bruges i kombination med melfalan og prednisolon som førstevalgsbehandling af patienter med ubehandlet myelomatose i alderen >65 år eller som er uegnede til mere intensiv kemoterapi.

Lægemidlet indtages dagligt i form af kapsler. Behandlingsvarigheden bør højst være 72 uger.

Thalidomid er undersøgt i et fase III klinisk forsøg omfattende ældre patienter med myelomatose. Man sammenlignede den klassiske kemoterapi melfalan og prednisolon (MP) med det samme regime med tillæg af thalidomid (MPT). Den mediane overlevelse var hhv. 33,2 måneder og 51,5 måneder. Forskellen er statistisk signifikant.

Thalidomid har en række potentielt alvorlige bivirkninger, som skal monitoreres tæt med henblik på dosisreduktion eller behandlingsophør. Her skal især nævnes risiko for blodprop, nervebeskadigelse og hududslæt. Desuden kan thalidomid bevirke fald i pulsfrekvensen og påvirkning af hjertets pumpefunktion. Thalidomid kan have en sløvende virkning. Endelig øges hyppigheden af fald i hvide blodlegemer og blodplader ud over, hvad der kan tilskrives kemoterapi med melfalan.

Det er velkendt, at risikoen for fosterdød eller alvorlige fødselsdefekter, primært fokomeli, er ekstremt høj. Thalidomid må ikke indtages på noget tidspunkt under graviditeten. Produktinformationen indeholder et omfattende svangerskabsforebyggelsesprogram rettet mod både kvinder og mænd.

Til markedsføringstilladelsen for Thalidomide Pharmion er der fastsat en række betingelser og restriktioner som angivet i artikel 127a i Direktiv 2001/83/EF, som medlemsstaterne er forpligtet til at implementere nationalt.

Thalidomide Pharmion må kun udleveres efter begrænset recept, idet behandling med thalidomid skal varetages og monitoreres af læger med erfaring i brug af immunmodulerende eller kemoterapeutiske midler og med fuld indsigt i risici forbundet med thalidomidbehandling samt kravene om monitorering.

I Danmark vil lægemidlet kun blive udleveret på sygehuse.

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

Kommissionsforslaget kan ses i et tragisk historisk perspektiv, idet forslaget indebærer, at den aktive substans thalidomid atter får en markedsføringstilladelse efter at være blevet trukket tilbage i 1961-62 pga. thalidomidkatastrofen. Thalidomid blev oprindeligt især brugt som et mildt sovemiddel og et middel mod morgenkvalme hos gravide. Kort fortalt blev der i årene 1957-64 på verdensplan født ca. 10.000 børn med misdannelser, væsentligst i form af fokomeli, hvorved forstås en mangelfuld udvikling af arme og ben. Næsten halvdelen af børnene havde så svære misdannelser, at de døde i barnealderen. Årsagen til katastrofen er den velkendte, at thalidomid ikke blev tilstrækkeligt undersøgt i dyremodeller, før det blev bragt på markedet, og derfor blev den teratogene virkning ikke opdaget i tide.

Godkendelsen og tilbagetrækningen af thalidomid blev anledning til en revision af lægemiddellovgivningen; her skal nævnes Direktiv EØF 65/65, som i artikel 4 beskriver kravene til dokumentation af kvalitet, sikkerhed og virkning for lægemidler, der ønskes markedsført. Tilsvarende kan den amerikanske Drug

Efficacy Amendment fra 1962 ses som en reaktion på thalidomidsagen, omend lægemidlet aldrig nåede at blive godkendt i USA.

I årene efter tilbagetrækningen fortsatte forskningen i thalidomids medicinske virkninger, og WHO anbefalede i en række rapporter fra 1970'erne, at lægemidlet fortsat blev stillet til rådighed med henblik på behandling af visse patienter med spedalskhed (lepra). Siden har det vist sig, at thalidomid har immunmodulerende, antiinflammatoriske, antiangiogenetiske og muligvis egentlige antineoplastiske virkninger, som har bevirket udstrakt anvendelse til en lang række sjældne sygdomme. Siden 1998 har den kliniske udvikling især fokuseret på kræftsygdommen myelomatose.

Myelomatose er en relativt sjælden kræftsygdom i knoglemarven med en incidens på ca. 350 tilfælde årligt og en prævalens på ca. 1100 personer. Sygdommen rammer især ældre, idet medianalderen på diagnosetidspunktet er næsten 70 år. Sygdommen er yderst sjælden før 45 års alderen. Symptomerne er især knoglesmerter på grund af nedbrydelse af de knogler, som indeholder rød knoglemarv, træthed pga. blodmangel og i nogle tilfælde også nedsat nyrefunktion. Behandlingen er kemoterapi, som er symptomlindrende og et vist omfang livsforlængende. Traditionelt har man brugt en kombination af melfalan (M) og prednisolon (P), som gives i form af tabletbehandling og har relativt beskedne bivirkninger. Mere aggressiv kemoterapi suppleret med tilførsel af hæmatopoietiske stamceller forlænger den sygdomsfri overlevelse, mens det er mere usikkert, om den samlede overlevelse forlænges. Under alle omstændigheder tåles mere intensiv terapi ikke af flertallet af de ældre patienter med myelomatose, hvorfor kombinationer af det klassiske MP-regime med f.eks. bortezomib, lenalidomid eller thalidomid kommer i betragtning. Risikoen for fosterbeskadigelse i den pågældende patientgruppe må anses for at være meget ringe pga. aldersfordelingen og med det risikostyringsprogram, som ledsager markedsføringstilladelsen.

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

Da man endnu ikke sikkert kender den pris, som Thalidomide Pharmion vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med myelomatose, der vil skulle tilbydes behandling med thalidomid, kan man ikke præcist udtale sig om forslaget økonomiske konsekvenser for regionerne. En realistisk behandlingspris er kr. 20.000 per måned per patient.

Forslaget vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

På baggrund af forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse med betingelser for lægemidlet Thalidomide Pharmion, omhandlet i artikel 127a i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF, er det af hensyn til en sikker og virkningsfuld anvendelse af lægemidlet en betingelse for markedsføringstilladelsen, at indehaveren af markedsføringstilladelsen aftaler de nærmere enkeltheder i distributionssystemet med de kompetente nationale myndigheder og gennemfører et nationalt program, som er beskrevet i detaljer i bilaget til nationalstaterne.

Dette program skal sikre, at alt sundhedspersonale, som har til hensigt at ordinere (og i overensstemmelse med den nationale, kompetente myndighed udlevere) Thalidomide Pharmion, inden ordinationen foretages, modtager undervisningsmateriale, der indeholder følgende:

- 1) Brochure til sundhedspersonale
- 2) Patientbrochurer
- 3) Patientkort
- 4) Produktresumé, indlægsseddel og etikettering.

Desuden skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden lancering sikre, at den samme målgruppe modtager et ”Kære sundhedspersonale-brev”, som består af en kernetekst godkendt af CHMP samt nogle specifikke, nationale krav, som skal godkendes af den kompetente, nationale myndighed, med hensyn til produktdistribution og procedurer til at sikre, at alle relevante forholdsregler er blevet taget, inden thalidomid ordineres.

Et centralt element i undervisningsmaterialet er information om thalidomids historie. Det har været afgørende for de europæiske organisationer for personer med thalidomidskader, at sundhedspersonale og patienter blev informeret om konsekvenserne af thalidomideksposition i svangerskabet. Svangerskabsforebyggelsesprogrammet er detaljeret i bilaget.

Programmet omfatter også information om sundhedspersonalets pligter ved ordinerer af Thalidomide Pharmion, herunder nødvendigheden af at yde omfattende mundtlig og skriftlig vejledning og rådgivning til patienterne og at indberette graviditet, neuropati eller andre utilsigtede hændelser til indehaveren af markedsføringstilladelsen og den lokale sundhedsmyndighed.

Patientoplysningsmaterialet er differentieret, så forskellige brochurer udleveres til kvindelige patienter i den fertile alder og deres partner, kvindelige patienter, som ikke er i den fertile alder, og mandlige patienter.

En konsekvens af forslaget er et ophør af udleveringstilladelser jf. Lov om lægemidler §29, hvorefter Lægemiddelstyrelsen efter ansøgning i særlige tilfælde kan tillade salg eller udlevering i begrænset mængde af lægemidler, som ikke er omfattet af en markedsføringstilladelse. Thalidomid har i en årrække været brugt til en række sjældne hudsygdomme, især prurigo nodularis Hyde, visse svært behandlelige inflammatoriske sygdomme, og i de senere år også tarmlblødninger pga. karmisdannelser (angiodysplasi). Disse patienter vil fremover skulle behandles off-label med Thalidomide Pharmion, og det involverede sundhedspersonale skal informeres i henhold til ovenstående.

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 støtte Kommissionens forslag.

8. Generelle forventninger til andre landes holdninger

Forslaget har været behandlet i ekspertudvalgene COMP og 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.

Det forventes, at hovedparten af medlemsstaterne kan støtte forslaget.

9. Tidligere forelæggelse for Folketingets Europaudvalg

Forslaget har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.