

Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse med betingelser for lægemidlet Volibris - ambrisentan til sjældne sygdomme

Resumé

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse med betingelser til lægemidlet Volibris. Lægemidlet anvendes til behandling af patienter med pulmonal arteriel hypertension (PAH) forhøjet blodtryk i lungekredsløbet, der ifølge WHO er klassificeret som funktionsklasse II og III, for at forbedre funktionskapaciteten. Der er påvist effekt ved idiopatisk PAH (IPAH) og ved PAH, der er associeret med sygdom i bindevævet.

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/1/08/451/001-004 (EMEA/H/C/839)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 25. marts 2008.

Endvidere foreligger der forslag til kommissionsbeslutning 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 Volibris.

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 behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslaget skal være foranden for forskriftskomiteén i hænde senest den 15. 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 Volibris, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 27 medlemsstater.

Kort beskrivelse af lægemidlet

Volibris skal anvendes til behandling af patienter med forhøjet blodtryk i lungekredsløbet, der ifølge WHO er klassificeret som funktionsklasse II og III, for at forbedre funktionskapaciteten. Der er påvist effekt ved idiopatisk PAH (IPAH) og ved PAH, der er associeret med sygdom i bindevævet.

Forhøjet blodtryk i lungekredsløbet skyldes forhøjet modstand i de små lungearterier og kan optræde enten idiopatisk (tidligere benævnt primær pulmonal hypertension), familiært eller associeret til bindevævssygdomme, kongenitte hjertesygdomme, leversygdomme, HIV infektion eller farmaka /toxiner. De hyppigste symptomer omfatter åndenød, træthed, nedsat fysisk funktionsevne og progredierende væskeophobninger. Den øgede modstand i lungekarrene medfører tiltagende, i sidste ende dødelig, hjertepumpesvigt.

Ubehandlet er prognosen alvorlig med overlevelse efter 3 år på omkring 50 pct. Hidtil har behandlingen bestået af en kombination af blodfortyndende medicin, vanddrivende medicin, ilterapi, og calciumkanalblokkere. I de seneste år er der kommet flere nye behandlingsmuligheder baseret på forskellige farmakologiske principper. I sidste ende virker disse nye lægemidler ved at udvide lungekarrene eller forhindre forsnavringen af lungekarrene.

Volibris hører til gruppen af endothelin-receptor antagonist, som blokerer den biologiske effekt af endothelin, et naturligt forekommende protein, som får blodkarrene til at trække sig sammen. I de kliniske forsøg medførte Volibris (plus standardbehandling) en forbedring af funktionskapaciteten ved 6-minutters gangtest og udsatte tiden til klinisk forværring (defineret bl.a. som dødsfald, lungetransplantation, indlæggelse) af pulmonal arteriel hypertension.

Volibris tages som tablet en gang daglig.

Væskeansamlinger er en hyppig bivirkning. Andre almindelige bivirkninger er hovedpine og blodmangel. Dyreforsøg har vist, at stoffet giver fostermisdannelser. Volibris må derfor ikke bruges af gravide samt kvinder i den fødedygtige alder, medmindre der forligger en negativ graviditetstest, og sikker prævention anvendes. Dyreforsøg har desuden vist nedsat fertilitet. Virkningen på fertiliteten hos mennesker kendes ikke. Stoffet må heller ikke anvendes af patienter med svært nedsat leverfunktion eller klinisk signifikant forhøjede levertransaminaser, da man pga. stoffets metaboliseringsvej kan antage, at eksponeringen i disse patienter øges. Da der kun er begrænset erfaring i patienter med svært nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling.

Volibris må kun udleveres efter begrænset recept. I Danmark kun til sygehuse.

Til markedsføringstilladelsen for Volibris er der fastsat en række betingelser og restriktioner, som angivet i artikel 127a i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF, som medlemsstaterne er forpligtede til at implementere nationalt.

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

Forhøjet blodtryk i lungekredsløbet er en invaliderende sygdom med en dårlig prognose. Behandlingen er en specialistopgave. Det skønnes, at der samlet er ca. 30 nye tilfælde af forhøjet blodtryk i lungekredsløbet om året i Danmark. Volibris er dog kun dokumenteret effektiv hos undergrupperne med idiopatisk PAH (IPAH) og ved PAH, der er associeret med sygdom i bindevævet.

I modsætning til, hvad der gælder for de andre specifikke behandlingsmuligheder af den omtalte sygdom, er effekten af Volibris dokumenteret også til behandling af patienter i WHO funktionsklasse II. Dette er en klar fordel af produktet. Derudover er risikoen for lægemiddelinteraktioner muligvis lidt mindre end for de andre markedsførte endothelin-receptor antagonist.

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 kender den pris, som Volibris vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med idiopatisk PAH og PAH, der er associeret med sygdom i bindevævet, klassificeret som funktionsklasse II og III, der vil skulle tilbydes behandling med Volibris, kan man ikke præcist udtale sig om forslagens økonomiske konsekvenser for regionerne.

På baggrund af forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse med betingelser for lægemidlet Volibris, 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 detaljerne omkring implementering af et post-marketingovervågningsstudie med de kompetente nationale myndigheder og sikrer at studiet er klart inden markedsføring af produktet.

Desuden skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale de nærmere detaljer i distributionssystemet med de kompetente nationale myndigheder og gennemføre et nationalt program, der sikrer, at alt sundhedspersonale, før ordination/distribution, er blevet oplyst om de vigtigste sikkerhedsmæssige problemer (se ovenfor). Sundhedspersonalet skal inden ordination / distribution have fået udleveret produktinformation, information om Volibris til sundhedspersonale, en tjekliste, der skal anvendes forud for lægens ordination, information om post-marketingovervågningsstudiet, en informationsbrochure til patienter, en informationsbrochure til mandlige partnere til kvinder i den fødedygtige alder, et patientpåmindelseskort, graviditetsindberetningsskemaer samt bivirkningsindberetningsskemaer.

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 støtte forslaget.

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.