

## **Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelser med betingelser for lægemidlerne Thymanax og Valdoxan (agomelatin)**

### **Resumé**

En vedtagelse af de foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes markedsføringstilladelser til de identiske lægemidler Thymanax og Valdoxan, som indeholder det aktive stof agomelatin.

Lægemidlerne anvendes til behandling af moderat til svær depression ("major depression") hos voksne.

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

### **1. Indledning**

Kommissionens forslag

- EU/1/08/498/001-008 (EMEA/H/C/916)  
"THYMANAX - agomelatin"
- EU/1/08/499/001-008 (EMEA/H/C/915)  
"VALDOXAN - agomelatin"

til de ovenfor nævnte beslutninger er fremsendt til medlemsstaterne den 22. januar 2009.

Forslagene har som retsgrundlag artikel 4, stk. 1, og 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.

Endvidere foreligger der beslutninger i henhold til artikel 127a i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF, for så vidt angår tilladelse til markedsføring af Thymanax og Valdoxan.

Forslagene behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslagene skal være foranden for forskriftskomiteén i hænde senest den 12. februar 2009.

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. Forslagenes formål og indhold**

Vedtagelse af Kommissionens forslag til beslutning indebærer, at der af Kommissionen kan udstedes markedsføringstilladelser til Thymanax og Valdoxan, som giver adgang til at markedsføre lægemidlerne i samtlige 27 medlemsstater.

### **Kort beskrivelse af lægemidlerne**

Thymanax/Valdoxan anvendes til behandling af moderat til svær depression hos voksne. Moderat til svær depression er den hyppigste psykiske lidelse og vil i løbet af livet optræde hos ca. 15 % af befolkningen (25 % for kvinder). Trods effektive behandlinger er mange deprimerede patienter svært invaliderede, og der er en betydelig risiko for selvmord/selvmoordsforsøg. Sygdommen kan være kronisk, og både tilbagefald og nye sygdomsperioder ses ofte.

Daglig dosis med Thymanax/Valdoxan er 25 mg som tablet; dosis kan ved behov øges til 50 mg dagligt.

I dyremodeller har lægemidlerne vist en antidepressivlignende virkning. Hos mennesker har stoffet positive faseændrende egenskaber, idet det fremskynder indsovningstid, fald i legemstemperatur og frigivelse af melatonin.

Virningen af Thymanax/Valdoxan er vist ved moderat til svær depression i et udviklingsprogram omfattende 5.800 patienter, hvoraf 3.900 behandlede med Thymanax/Valdoxan. Der blev observeret en markant bedre effekt end med placebo i 3 under-

søgelse, mens der ikke kunne drages konklusioner i aktivt kontrollerede studier, da der her ikke blev fundet effekt af de aktive antidepressive kontrolstoffer paroxetin og fluoxetin. Vedvarende antidepressiv effekt med Thymanax/Valdoxan er påvist i et forsøg vedrørende forebyggelse af tilbagefald. Årvågenhed og hukommelse i dagtimerne blev ikke ændret hos raske forsøgspersoner. Patienterne vurderede en markant forbedret indsovningstid og søvnkvalitet efter 1 uges behandling. Der er ikke observeret forstyrrelser i seksualfunktionen med Thymanax/Valdoxan, i modsætning til andre antidepressive midler med denne kendte bivirkning.

Leverfunktionen bør kontrolleres ved behandlingens indledning – efter ca. 6, 12 og 24 uger samt ved evt. yderligere behov. Virkningen er ikke klart vist hos ældre patienter, og Thymanax/Valdoxan anbefales ikke hos børn og unge pga. manglende dokumentation for effekt og sikkerhed.

De hyppigste bivirkninger er bl.a. svimmelhed, hovedpine, kvalme, forhøjet indhold af leverenzymmer i blodet; i sjældne tilfælde er der set alvorligt hududslæt og leverbetændelse. Der er ikke observeret symptomer ved pludseligt ophør med behandlingen (seponeringssymptom). Thymanax/Valdoxan må ikke tages sammen med visse andre lægemidler (fluvoxamin og ciprofloxacin), eller hvis patienten har nedsat leverfunktion.

Lægemidlerne er receptpligtige.

Til markedsføringstilladelseerne er der fastsat en række betingelser eller begrænsninger, som angivet i artikel 127a i direktiv 2001/83/EF, som medlemsstaterne er forpligtede til at implementere nationalt.

### **3. Nærhedsprincippet**

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

### **4. Udtalelser**

Europaparlamentet skal ikke udtale sig om forslagene.

### **5. Forslagenes konsekvenser for Danmark**

Skønsmæssigt vil 4 % - 6 % af befolkningen i Danmark udvikle depression i løbet af et år, og der er til enhver tid ca. 250.000 deprimerede patienter i Danmark.

Med indførelsen af Thymanax/Valdoxan vil der være endnu en mulighed for at behandle depression medicinsk, hvilket er en fordel, da effekten af de enkelte lægemidler kan være forskellig hos patienterne. Det forventes, at både speciallæger og praktiserende læger vil udskrive Thymanax/Valdoxan.

Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at de pågældende lægemidler fuldt ud lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet. Det er Lægemiddel-

styrelsens opfattelse, at markedsføringen af de pågældende lægemidler kan indebære behandlingsmæssige fordele, og i den sammenhæng udgør forslagene en bedring af sundhedsbeskyttelsen.

Da man endnu ikke kender den pris, som Thymanax/Valdoxan vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af voksne patienter med moderat til svær depression, der vil skulle tilbydes behandling med Thymanax/Valdoxan, kan man ikke præcist udtale sig om forslagenes økonomiske konsekvenser for regionerne.

På baggrund af forslag til kommissionsbeslutninger om udstedelse af markedsføringstilladelse med betingelser for lægemidlerne Thymanax og Valdoxan (agomelatin), omhandlet i artikel 127a i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF, er det af hensyn til en sikker og virkningsfuld anvendelse af lægemidlerne en betingelse for markedsføringstilladelse, at indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at sundhedsprofessionelle med erfaring i at ordinere/anvende lægemidlerne skal forsynes med oplysningsmateriale, der indeholder oplysning om de potentielle risici: forhøjede aminotransaminaser (leverenzymmer) og interaktion med andre lægemidler af typen potente CYP1A2-hæmmere (fx fluvoxamin og ciprofloxacin). Desuden skal der gives retningslinjer for leverfunktionsundersøgelser, vejledning i tilfælde af nedsat leverfunktion og advarsel om forsigtighed hos patienter med højt alkoholforbrug.

Forslagene vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

En vedtagelse af Kommissionens forslag vil ikke kræve dansk lovgivning.

## **6. Høring**

Ansøgninger om markedsføringstilladelse 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 forslagene.

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

Forslagene har været behandlet i ekspertudvalget CHMP, som med 23 stemmer mod 3 (Danmark stemte for godkendelse) har kunnet anbefale markedsføringen af de pågældende lægemidler. Begrundelsen for dem som stemte imod var, at man ikke fandt effekten overbevisende fastslået.

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

Det forventes, at hovedparten af medlemsstaterne kan støtte forslagene.

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

Forslagene har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.