

**Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse**

Dato: 5. maj 2009

Sagsnr.: 0904189

Sagsbeh.: SUMPBR / Lægemedelkontoret

Dok nr: 39273

## **Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse for lægemidlet Modigraf - tacrolimus**

### **Resumé**

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet Modigraf. Lægemidlet anvendes til forebyggelse af transplantatafstødning hos voksne og pædiatriske nyre-, lever- eller hjertetransplanterede patienter (allograft transplantation) samt til behandling af transplantatafstødning, der er resistent over for behandling med andre immunsuppressive lægemidler hos voksne og pædiatriske patienter.

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/1/09/523/001-002 (EMEA/H/C/954)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 20. april 2009.

Forslaget 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.

Forslaget behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslaget skal være formanden for forskriftskomiteén i hænde senest den 11. maj 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 nervedeliser, 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). Hver medlemsstat 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 Modigraf, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 27 medlemsstater.

### **Kort beskrivelse af lægemidlet**

Modigraf anvendes til forebyggelse af transplantatafstødning hos voksne og pædiatriske nyre-, lever- eller hjertetransplanterede patienter (allograft transplantation) samt til behandling af transplantatafstødning, der er resistent over for behandling med andre immunsuppressive lægemidler hos voksne og pædiatriske patienter.

Indholdsstoffet i Modigraf, tacrolimus, har været på markedet i mere end 12 år, dels under navnet Prograf, dels under navnet Advagraf. Modigraf er en ny formulering af det aktive stof, nemlig et granulat, som opløses i vand, før det indtages peroralt. Granulatet leveres i breve, som indeholder enten 0,2 mg eller 1 mg, hvilket muliggør individualisering af dosis, som beregnes ud fra patientens vægt. Modigraf kan derfor også anvendes til børn. Modigraf og Advagraf kan ikke substitueres, da en betydende forskel i biotilgængeligheden mellem de 2 lægemiddelformer ikke kan udelukkes.

Modigraf administreres i den initiale, post-operative periode rutinemæssigt sammen med andre lægemidler, der hæmmer immunforsvaret. Hvilken dosis af Modigraf, der skal anvendes hos den enkelte patient, kan variere afhængigt af det valgte immunsuppressive regime. Lægemidlet indtages 2 gange dagligt.

Meget almindelige bivirkninger er forhøjet blodsukker, sukkersyge, søvnløshed, hovedpine, rysten, forhøjet blodtryk, diarré, kvalme samt påvirkning af lever- og nyrefunktionen. Reduktion i antallet af blodlegemer, nedsat appetit, forstyrrelser i væske- og saltbalancen, i fedtstofskiftet og i nervesystemet forekommer almindeligt, ligesom symptomer fra mave-tarmkanalen i form af opkastning, smerter, sår-dannelser samt blødning ses.

Ligesom det er tilfældet for andre potente immunsupprimerende midler, øger behandling med tacrolimus modtageligheden for infektioner og risikoen for udvikling af lymfekræft og ondartede tilstande i huden.

Man skal desuden være opmærksom på, at indholdet af Modigraf i blodet kan påvirkes af anden medicin, og at Modigraf kan påvirke indholdet i blodet af anden medicin.

Lægemidlet vil kun blive anvendt af læger med erfaring i immunsuppressiv behandling og behandling af organtransplanterede patienter.

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept.

### **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**

I 2008 er der i Danmark gennemført 196 nyretransplantationer, 44 levertransplantationer og 20 hjertetransplantationer.

Den forebyggende behandling med lægemidler, der hæmmer det naturlige immunforsvar, er en forudsætning for overhovedet at gennemføre organtransplantationer. En række akutte og kroniske bivirkninger og risiko for kræftudvikling er derfor en kendt omkostning for patienten.

Kun læger med erfaring i immunsuppressiv behandling og behandling af organtransplanterede patienter kan ordinere lægemidlet Modigraf, ligesom kun disse specialister kan initiere ændringer i den immunsuppressive behandling. Behandling med Modigraf kræver omhyggelig monitorering af velkvalificeret og specielt uddannet personale.

Indholdsstoffet i Modigraf, tacrolimus, har som nævnt været kendt og anvendt i en årrække. Fordelen ved Modigraf frem for Prograf og Advagraf er granulatformuleringen, som tillader en individuel, vægtbaseret dosering, hvorfor præparatet også kan anvendes til børn.

Modigraf er som alle nye lægemidler tilknyttet en såkaldt Risk Management Plan (RMP), som skal sikre korrekt og sikker anvendelse af lægemidlet. Godkendelsen af Modigraf er ikke tilknyttet et særligt program til risikominimering, hvorfor det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at det pågældende lægemiddel fuldt ud 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 Modigraf vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienter med organtransplantation, der vil skulle tilbydes behandling med Modigraf som profylakse mod transplantatafstødning eller til behandling af transplantatafstødning, der er resistent for behandling med andre immunsuppressive lægemidler, kan man ikke præcist udtale sig om forslaget økonomiske konsekvenser for regionerne.

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 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.

Det forventes, at hovedparten af medlemsstaterne kan støtte forslaget.

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

Forslaget har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.