

Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse med betingelser for lægemidlet "RoActemra – tocilizumab"

Resumé

RoActemra er et nyt biologisk lægemiddel med en ny virkningsmekanisme, der skal bruges til behandling af moderat til svær aktiv reumatoid artrit (leddegigt) hos voksne patienter, som enten har haft utilstrækkelig respons på, eller som ikke har tolereret tidligere behandling med en eller flere af de sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) eller tumornekrosefaktor (TNF) antagonister. Lægemidlet kan både anvendes i kombination med methotrexat (MTX) eller som monoterapi.

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/1/08/492/001-006 (EMA/H/C/955)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 18. december 2008.

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.

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

Forslagene behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslagene skal være formanden for forskriftskomiteén i hænde senest den 9. januar 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 ansøgning 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. Forslagenes formål og indhold

Vedtagelse af Kommissionens forslag til beslutning indebærer, at der af Kommissionen kan udstedes en markedsføringstilladelse med betingelser til lægemidlet RoActemra, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 27 medlemsstater.

Kort beskrivelse af lægemidlet

Det aktive stof tocilizumab er et humaniseret IgG1 monoklonalt antistof mod den humane interleukin-6 (IL-6) receptor. Antistoffet fremstilles i kinesiske hamsterovarieceller (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi. IL-6 er et pro-inflammatorisk cytokin, som dannes af forskellige celletyper, herunder T- og B-celler, monocytter og fibroblaster. IL-6 er involveret i en række fysiologiske processer som f.eks. T-celleaktivering, induktion af immunoglobulinsekretion, induktion af hepatisk akutfaseproteinsyntese og stimulation af hæmopoiese. En øget IL-6 aktivitet antages at være en del af patogenesen bag flere forskellige sygdomme, bl.a. inflammatoriske sygdomme, osteoporose og neoplastiske sygdomme (Castlemans sygdom og lymfekræft).

Lægemidlet er det første i sin klasse mht. virkningsmekanisme og skal bruges til behandling af moderat til svær aktiv reumatoid arthritis (leddegigt) hos voksne patienter, som enten har haft utilstrækkelig respons på, eller som ikke har tolereret tidligere behandling med en eller flere af de sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) eller tumornekrosefaktor (TNF) antagonister. Lægemidlet kan både anvendes i kombination med methotrexat (MTX) eller som monoterapi.

Lægemidlet indgives intravenøst. Infusionerne gives hver 4. uge.

Tocilizumabs virkning på reumatoid arthritis er undersøgt i fem (I-V) randomiserede, dobbeltblindede multicenterstudier. Det primære endepunkt i alle fem studier var antallet af patienter, som opnåede et ACR 20-respons ved uge 24 (ACR=American College of Rheumatology kriterier). Lægemidlet er undersøgt over for placebo plus DMARDs og methotrexat. Kun et af de kliniske studier (V) undersøgte effekten i en population af patienter, som havde responderet utilstrækkeligt, eller som ikke tolererede behandling med en eller flere TNF-antagonister. I alle studier havde de

patienter, som fik behandling med tocilizumab 8 mg/kg, statistisk signifikant højere ACR 20-, 50-, 70-responsrater efter 6 måneder, sammenlignet med kontrolgrupperne. I studie I var tocilizumab 8 mg/kg bedre end den aktive komparator MTX.

De mest almindelige bivirkninger var øvre luftvejsinfektioner, hovedpine, hypertension og forhøjede leverenzymmer. Mere alvorlige infektioner herunder opportunistiske infektioner ses hyppigere under behandling med tocilizumab. Desuden er der set tarmp perforation især hos patienter med kendt divertikulose i tyktarmen.

Til markedsføringstilladelsen til RoActemra er der fastsat en række betingelser eller begrænsninger som angivet i artikel 127a i Direktiv 2001/83/EF, som medlemsstaterne er forpligtet til at implementere nationalt (se punkt 5).

RoActemra må kun udleveres efter begrænset recept; 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 forslagene.

5. Forslagenes konsekvenser for Danmark

Leddegigt (reumatoid arthritis) er en hyppigt forekommende autoimmun inflammatorisk sygdom. Prævalensen angives til ca. 1 pct. af den danske befolkning. Sygdommen viser sig oftest først i hændernes og føddernes led, som hæver og bliver ømme. Men stort set alle led kan blive ramt. Med tiden kan leddenes brusk og knogler ødelægges, og patienterne bliver tiltagende invaliderede.

Der findes ingen kurativ behandling mod leddegigt. Behandlingen retter sig imod at lindre smerter, reducere betændelsen og bremse sygdommens udvikling.

Ved svær aktiv reumatoid arthritis er hovedmidlet methotrexat, men sygdommen reagerer ikke altid tilfredsstillende på dette lægemiddel. I de senere år har de såkaldte biologiske lægemidler fået en fremtrædende plads i behandlingen. De kan opdeles i de såkaldte TNF-alfa hæmmere og B-celle terapi (Anti-CD20 antistoffer). RoActemra tilhører gruppen biologiske lægemidler, men har en helt ny virkningsmekanisme.

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 forslagene en bedring af sundhedsbeskyttelsen.

Da man endnu ikke kender den pris, som RoActemra vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med reumatoid arthritis, der vil skulle tilbydes behandling med RoActemra, kan man ikke præcist udtale sig om forslagernes økonomiske konsekvenser for regionerne.

Forslagene vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

På baggrund af forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse til lægemidlet RoActemra, 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 de kompetente nationale myndigheder sikrer sig, at alle betingelser eller begrænsninger med hensyn til en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet beskrevet nedenfor implementeres:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal inden lanceringen af produktet sikre, at alt sundhedspersonale, som forventes at skulle udskrive/anvende RoActemra får udleveret undervisningsmateriale, der indeholder følgende:

- Informationsmateriale til lægen
- Informationsmateriale til sygeplejersken
- Informationsmateriale til patienten

Informationsmaterialet til lægen skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Produktresumé
- Dosisberegning, fremstilling af infusionen og infusionshastigheden
- Risikoen for alvorlige infektioner
 - Produktet bør ikke administreres til patienter med aktiv infektion eller mistanke om infektion
 - Produktet kan mindske tegn og symptomer på en akut infektion og derved forsinke diagnosen
- Alvorlige infusionsreaktioner og deres håndtering
- Alvorlige overfølsomhedsreaktioner og deres håndtering
- Risiko for gastrointestinale perforationer, specielt hos patienter, der tidligere har oplevet diverticulitis eller blødninger i mave-tarmkanalen
- Rapportering af alvorlige bivirkninger
- Informationsmaterialet til patienten (skal gives til patienten af sundhedspersonalet)

Informationsmaterialet til sygeplejerskerne skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Forebyggelse af medicinske fejl og infusionsreaktioner
 - Fremstilling af infusionen
 - Infusionshastighed
- Monitorering af infusionsreaktioner hos patienten
- Rapportering af alvorlige bivirkninger

Informationsmaterialet til patienten skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Indlægsseddel
- Patientkort

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 forslagene.

8. Generelle forventninger til andre landes holdninger

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

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.