

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

Resumé

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet Nplate - romiplostim.

Nplate er indiceret til voksne patienter, som har fået fjernet milten som led i behandlingen af den sjældne sygdom, kronisk immun (idiopatisk) trombocytopenisk purpura (ITP), og som er refraktære over for andre behandlinger (fx kortikosteroider, immunoglobuliner).

Nplate kan også overvejes som andevalgs-behandling til voksne patienter i stedet for miltfjernelse, hvis det kirurgiske indgreb er kontraindiceret.

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/1/08/497/001-002 (EMEA/H/C/942) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 5. januar 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.

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 Nplate.

Forslaget behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslagene skal være formanden for forskriftskomiteén i hænde senest den 26. 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 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). Hver medlemsstat 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 Nplate, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 27 medlemsstater.

Kort beskrivelse af lægemidlet

Romiplostim er fremstillet ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi i *Escherichia coli* (*E. coli*).

Romiplostim er et Fc-peptid-fusionsprotein (peptibody), som signalerer og aktiverer intracellulære transkriptionsveje via trombopoietin (TPO)-receptoren (også betegnet cMpl) til at øge blodpladeproduktionen. Der er tale om et biologisk lægemiddel med en helt ny virkningsmekanisme.

Lægemidlet er indiceret til voksne patienter, som har fået fjernet milten som led i behandlingen af den sjældne sygdom kronisk immun (idiopatisk) trombocytopenisk purpura (ITP), og som er refraktære over for andre behandlinger (fx kortikosteroider, immunoglobuliner). ITP er karakteriseret ved et nedsat antal blodplader pga. øget destruktion af disse celler i milten. Mangel på blodplader viser sig ved øget blødningstilbøjelighed.

Nplate kan også overvejes som andenalgs-behandling til voksne patienter i stedet for miltfjernelse, hvis det kirurgiske indgreb er kontraindiceret.

Lægemidlet indgives en gang ugentligt som en subkutan injektion under nøje kontrol af blodpladetallet.

Bivirkningerne har relation til den farmakologiske virkning på de bloddannende celler i knoglemarven. Dels kan en utilsigtet stor stigning i blodpladetallet bevirke blodpropper, dels vil en stimulation af de celler, der danner blodplader (megakaryocytter), bevirke, at der sker en stimulation af de celler, der danner de fibre (retikulin), som er forstadiet til bindevæv. Herved er der risiko for fortrængning af den normale knoglemarv. I praksis er denne skade ikke set.

En anden risiko er udvikling af antistoffer mod lægemidlet, som kan bevirke tab af effekt. Mere alvorligt er det, at sådanne antistoffer krydsreagerer med det naturlige trombopoietin (en vækstfaktor, som regulerer den normale dannelse af blodplader).

Til markedsføringstilladelsen til Nplate 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.

Nplate 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. Forslagets konsekvenser for Danmark

Idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) er karakteriseret ved et nedsat antal blodplader (trombocytter) i blodet pga. antistoffer rettet mod blodpladerne. Når der bindes antistof til blodplader, fanges cellerne lettere i det naturlige destruktionsorgan, milten. ITP kan have mange grader, men det vigtigste symptom er i alle tilfælde tegn på øget blødningstilbøjelighed, først i hud og slimhinder, men i sværere grader også livstruende blødning i indre organer.

I Danmark diagnosticeres der årligt ca. 140 nye tilfælde af ITP hos voksne. Omkring 60 pct. af disse patienter opnår en varig remission ved behandling med binyrebarkhormon eller fjernelse af milten (splenektomi), mens resten af patienterne får refraktær sygdom defineret ved vedvarende blodplademangel. En række lægemidler kan anvendes i den situation, først og fremmest et fornyet behandlingsforsøg med binyrebarkhormon (prednisolon eller dexamethason) og andre midler, som hæmmer immunsystemet, højdosis immunglobulin og cytostatika, især azathioprin, men også cyklophosphamid eller vinkaalkaloider. Endelig kan man anvende det antibakterielle middel dapson og det androgene hormon danazol.

Behandlingen af patienter med refraktær ITP udgør et stort klinisk problem, idet der ikke er gennemført randomiserede, kontrollerede kliniske undersøgelser, som kan danne grundlag for valg af behandlingsform og -rækkefølge.

Fjernelse af milten er ikke helt uproblematisk, dels er der en operativ risiko, dels en vedvarende øget risiko for alvorlige infektioner især med pneumokokker, meningokokker og Haemophilus influenzae B efter indgrebet. American Society of Hematology (ASH) anbefaler operation efter 4-6 ugers forsøg med binyrebarkhormon, uden at pladetallet er kommet over 30 mia/liter blod (normalværdi 150-400 mia/liter). I Danmark er man lidt mere restriktiv med operation, og man vil ofte have prøvet en modalitet mere ud over binyrebarkhormon, inden indgrebet foretages.

Nplate er et nyt lægemiddel til de relativt få patienter med refraktær ITP, som ikke responderer på konventionel behandling. Pga. de mange allerede tilgængelige mere eller mindre velundersøgte behandlingsmodaliteter er det endnu ikke muligt at vurdere lægemidlets praktiske plads i behandlingsrækkefølgen.

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 forslagene en bedring af sundhedsbeskyttelsen.

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

Forslaget vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

På baggrund af forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse med betingelser for lægemidlet Nplate, 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 skal aftale indholdet i et informationsprogram med de relevante nationale myndigheder og derefter implementere programmet nationalt for at sikre, at læger, før de ordinerer lægemidlet, modtager en informationspakke, der er målrettet sundhedspersonale, og som har følgende indhold: 1) Informationsmateriale 2) Produktresumé (SPC) samt indlægsseddel og etikettering.

Informationsmaterialet skal især fokusere på dosering i forhold til det aktuelle blodpladetal og sundhedspersonalets pligter i forbindelse med ordination af romiplostim og nødvendigheden af grundig patientvejledning angående forholdet mellem risici og fordele.

Risici omfatter bl.a. sandsynlighed for recidiv af trombocytopeni ved seponering af behandlingen, en øget dannelse af retikuliner i knoglemarven, hvis kliniske betydning endnu er ukendt, men som teoretisk kan betyde øget dannelse af bindevæv og dermed fortrængning af den normale knoglemarv. Monitorering af denne mulige bivirkning kræver regelmæssige knoglemarvsbiopsier.

Der skal informeres om incidensen af romiplostim-neutraliserende antistoffer i de kliniske studier og om, at romiplostim-neutraliserende antistoffer kan krydsreagere med endogen trombopoietin (TPO) og bevirke blodplademangel. Informationsmaterialet skal fortælle, at antistoftestning er tilgængelig på lægens begæring, og hvor denne testning kan finde sted.

Der skal informeres om en øget risiko for blodpropper.

Der skal informeres om, at romiplostim kan inducere progression af visse ondartede blodsygdomme, især myelodysplastisk syndrom (MDS), og at det følgelig kun bør anvendes som angivet i kliniske studier. Risikoen og fordelene ved behandling af blodplademangel hos ikke-ITP patientpopulationer er ikke afklaret. Det skal være tydeliggjort, at forholdet mellem risiko og fordele ved ITP-behandling hos børn ikke er afklaret.

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

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 forslagene.

9. Tidligere forelæggelse for Folketingets Europaudvalg

Forslagene har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.