

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

Dato: 28. januar 2010

Sagsnr.: 1000720

Sagsbeh.: SUMPBR / Sundhedsjuridisk center

Dok nr: 175296

Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse på særlige vilkår for lægemidlet Revolade - eltrombopag til sjældne sygdomme

Resumé

Vedtagelse af de to foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse med betingelser til lægemidlet Revolade - eltrombopag. Lægemidlet anvendes til voksne med kronisk, immun (idiopatisk) trombocytopenisk purpura (ITP), der er splenektomerede (har fået fjernet milten), og som er refraktære over for anden behandling (f.eks. kortikosteroider og immunoglobuliner). Revolade kan overvejes som 2. valgs-behandling til ikke-splenektomerede voksne, hvor operation er kontraindiceret.

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

1. Indledning

Kommissionens forslag (EU/1/10/612/001-004 (EMEA/H/C/1110)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 19. januar 2010.

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 Revolade.

Forslagene behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslagene skal være formanden for forskriftskomiteén i hænde senest den 9. februar 2010.

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 immunforsvarssygdom-

me, 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 Lægemedielagentur. Lægemedielagenturets 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 for Orphan Medicinal Products - Udvalget for Lægemedler 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 Lægemedler). 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 Lægemedler. 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 Revolade, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 27 medlemsstater.

Kort beskrivelse af lægemidlet

Revolade er indiceret til voksne med kronisk, immun (idiopatisk) trombocytopenisk purpura (ITP), der er splenektomerede, og som er refraktære over for anden behandling (f.eks. kortikosteroider og immunoglobuliner). Revolade kan overvejes som 2. valgs-behandling til ikke-splenektomerede voksne, hvor operation er kontraindiceret.

ITP er en sygdom med ukendt ætiologi. Ved ITP bindes autoantistoffer til de cirkulerende blodplader, som destrueres i milten. Mangel på blodplader viser sig ved øget blødningstilbøjelighed.

Thrombopoietin er en vækstfaktor, som stimulerer knoglemarven til at danne blodplader. Revolade tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes thrombopoietin-receptor-agonister. Revolade er et lille molekyle, som interagerer med den humane TPO-R (thrombopoietin-receptor) og initierer en signaleringskaskade, som ligner

signaleringskaskaden for det endogene thrombopoietin. Revolade hjælper derved med at øge antallet af blodplader i blodet.

Lægemidlet indtages som tablet en gang dagligt. Under behandling tages der regelmæssige blodprøver til monitorering af blodcellerne og leverfunktionen.

Bivirkningerne har relation til den farmakologiske virkning på de bloddannende celler i knoglemarven. Dels kan en utilsigtet stor stigning i blodpladetallet bevirke blodprop, dels vil en stimulation af de celler, der danner blodplader (megakaryocytter), bevirke, at der sker en stimulation af celler, der danner de fibre (retikulin), som er forstadiet til bindevæv, hvorved der er risiko for fortrængning af den normale knoglemarv. Relevansen af dette er endnu ikke fastslået. Efter seponeringen af lægemidlet vender blodpladetallet tilbage til udgangsniveauet, hvilket kan føre til blødning. Endvidere kan Revolade forårsage unormal leverfunktion. Endelig er der en teoretisk risiko for hæmatologisk malignitet forbundet med trombopoietin receptor-agonister.

Til markedsføringstilladelsen for lægemidlet Revolade 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.

Revolade 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

Idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) er karakteriseret ved 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 splenektomi (fjernelse af milten), 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 vinkaalkaloïder. 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.

Revolade er et nyt lægemiddel til de relativt få patienter med refraktær ITP, som ikke responderer på konventionel behandling. På grund af 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 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 Revolade vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med ITP, der er splenektomerede, og som er refraktære over for anden behandling, eller ikke-splenektomerede voksne med ITP, hvor operation er kontraindiceret, der vil skulle tilbydes behandling med Revolade, kan man ikke præcist udtale sig om forslagernes økonomiske konsekvenser for regionerne.

På baggrund af forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse med betingelser for lægemidlet Revolade, 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 undervisningsprogram 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.

Centrale punkter, der skal være omfattet af informationsmaterialet, er følgende:

- Hepatotoxicitet
- Tromboemboliske hændelser
- Dosering
- Interaktioner med fødevarer
- Tilbagevendende trombocytopeni
- Forøget retikulinfibre i knoglemarven

- Hæmatologisk malignitet
- Potentiale for off-label brug

Forslagene 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 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.