

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

Dato: 3. november 2009

Sagsnr.: 0908415

Sagsbeh.: SUMTSP / Sundhedsjuridisk center

Dok nr: 131943

Grundnotat til EU-udvalget og Regeringens Udenrigspolitiske Udvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse for lægemidlet Multaq - dronedaron

Resumé

Vedtagelse af de to foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet Multaq - dronedaron. Lægemidlet anvendes hos voksne, klinisk stabile patienter med nuværende eller tidligere ikke-permanent atrieflimren (AF) for at forebygge tilbagefald af AF eller at nedsætte ventrikelaktionen.

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

1. Indledning

Kommissionens forslag (EU/1/08/591/001-004 (EMEA/H/C/001043)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 22. oktober 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 beslutning i henhold til artikel 127a i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF, for så vidt angår tilladelse til markedsføring af lægemidlet Multaq - dronedaron.

Forslagene behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslagene skal være formanden for forskriftskomiteén i hænde senest den 12. november 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 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 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 til lægemidlet Multaq - donedaron, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 27 medlemsstater.

Kort beskrivelse af lægemidlet

Multaq er indiceret hos voksne, klinisk stabile patienter med nuværende eller tidligere ikke-permanent atrieflimren (AF) for at forebygge tilbagefald af AF eller at nedsætte ventrikelaktionen.

Atrieflimren er den hyppigste behandlingskrævende form for hjerterytmeproblemer. Ved atrieflimren opstår impulsen i forkamrene forskellige steder uden for sinusknuden og i uregelmæssig takt. Derved vil der være en række hurtige sammentrækninger af forkamrene, hvoraf nogle vil blive overledt til selve hjertekamrene. Det karakteristiske er, at man får en uregelmæssig sammentrækning af hjertekamrene svarende til en hurtig og uregelmæssig puls. Grundlæggende årsager for atrieflimren kan være hjerteklapsygdom, forhøjet blodtryk, iskæmisk hjertesygdom eller hjertesvigt. Atrieflimren kan også opstå akut f.eks. efter en blodprop i hjertet eller ved forhøjet stofskifte. Den alvorligste komplikation af AF er apopleksi (blodprop i hjernen); denne kan mindskes ved blodfortyndingsbehandling. Efter eliminering af evt. udløsende og tilgrundliggende årsager er behandling af atrieflimren hos nogle et forsøg på at opnå den regelmæssige rytme, hos andre må man acceptere den uregelmæssige rytme, men der skal hastigheden af hjerteslaget reguleres. Regelmæssig rytme kan opnås ved elektrisk stød eller ved medicinsk behandling.

Dronedaron's virkning beror på en hæmning af forskellige ionkanaler i hjertet. I kliniske studier er dronedaron blevet sammenlignet med enten placebo (desuden fik begge grupper konventionel behandling med relevant hjertemedicin) eller med amiodaron, som er et etableret stof i behandlingen af sygdommen. I et stort placebo-kontrolleret forsøg viste det sig, at risikoen for AF relateret hospitalsindlæggelse var formindsket med dronedaron. I det kliniske forsøg med amiodaron som behandlingskontrol viste dronedaron sig mindre effektivt end amiodaron på det primære endepunkt, defineret som første tilbagevenden af AF. Til gengæld havde dronedaron signifikant færre neurologiske hændelser og hændelser relateret til funktionen af skjoldbruskkirtlen, og en trend for færre hændelser i hud og øjne, samt færre tidlige seponeringer af studielægemiddel sammenlignet med amiodaron-gruppen.

Multaq indtages som tablet to gange dagligt.

Lægemidlet har en række kontraindikationer og forsigtighedsregler. Det må ikke indtages sammen med grapefrugtjuice. Multaq må ikke anvendes hos patienter med alvorlig lever- eller nyreinsufficiens, patienter med langsom hjerteslag uden pacemaker, patienter med ustabil hæmodynamisk tilstand og symptomer på hjertesvigt og ved forlænget QT-interval i EKG. Desuden må Multaq ikke anvendes sammen med en lang række andre lægemidler, heriblandt andre lægemidler til behandling af hurtig eller uregelmæssig hjerteslag, visse typer medicin mod svampeinfektioner, infektioner, depression, visse typer beroligende medicin o.a.

Der skal udvises forsigtighed ved patienter med stabil hjerteinsufficiens og ved samtidig brug af en del andre lægemidler.

De væsentligste bivirkninger er diarré, kvalme og opkastning, træthed, hududslæt og kløe. I flere end 10% af patienter ser man en stigning i plasmakreatinin eller QT forlængelse i EKG.

Multaq må kun udleveres efter 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 forslagene.

5. Forslagenes konsekvenser for Danmark

AF er den hyppigste behandlingskrævende forstyrrelse af hjerterytmen. Prævalensen i almenbefolkningen estimeres til 0,4 - 1 %. Derved kan det påregnes, at mere end 50.000 danskere har denne arythmi. Over 40-årige har en risiko på ca. 25% for i løbet af livet at få AF. Hyppigheden stiger med alderen.

Forekomsten af AF er stigende, hvilket bl.a. skyldes den voksende andel af ældre mennesker i befolkningen.

AF er forbundet med øget sygelighed og dødelighed, hovedsageligt på grund af apopleksi og hjertesvigt. Patienter med AF har en næsten fem gange større risiko for apopleksi end patienter uden AF.

Med dronedaron er der en ny behandlingsmulighed for atrieflimren. Den ringere effekt på vedligeholdelsen af den regelmæssige hjerterytme sammenlignet med den etablerede medicinske behandling med amiodaron kan i nogle patienter opvejes ved en bedre bivirkningsprofil, især for neurologiske bivirkninger og bivirkninger relateret til funktionen af skjoldbruskkirtlen.

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 Multaq vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med nuværende eller tidligere ikke-permanent atrieflimren (AF) der vil skulle tilbydes behandling med Multaq, 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 med betingelser for lægemidlet Multaq, 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 markedsføringstilladelse, at indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at læger, som vil udskrive Multaq, og farmaceuter får et produktresumé, et skema med interaktioner og undervisningsmateriale vedrørende de følgende risikofaktorer associeret med anvendelse af produktet.

Vigtig information:

- At Multaq ikke må anvendes hos patienter i ustabil hæmodynamisk tilstand, inklusive patienter med symptomer på hjertheinsufficiens under hvile eller minimal fysisk udfoldelse (svarende til NYHA klasse IV- og ustabile klasse III-patienter).
- At anvendelse af Multaq ikke anbefales hos patienter med nylig (1 til 3 måneder) stabil NYHA klasse III-hjertheinsufficiens eller med LVEF < 35 %
- At Multaq kan have interaktioner med flere andre lægemidler. Derfor skal der refereres til produktresuméet for Multaq, før Multaq udskrives og også før udskrivning af andre lægemidler til patienter, der får Multaq.
- Multaq må især ikke anvendes
 - o til patienter, der tager potente CYP 3A-inhibitorer såsom ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telithromycin, clarithromycin, nefazodon og ritonavir.
 - o i kombination med lægemidler, der kan inducere torsades de pointes såsom phenothiaziner, cisaprid, bepridil, tricykliske antidepressiva, terfenadin og visse orale makrolider.

- o i kombination med klasse I og III-antiarymika.
- At plasmakreatinin-niveauer kan stige initialt pga. hæmning af den renale tubulære udskillelse af kreatinin, og at dette ikke er tegn på en forværring af nyrefunktionen.
- At patienter bør vejledes i, at:
 - o Multaq interagerer med flere lægemidler
 - o hvis de konsulterer andre læger, skal de informere om, at de tager Multaq
 - o de bør ikke tage perikon med Multaq
 - o de bør undgå grapefrugtjuice.

Lægemiddelinteraktionsskema:

Skemaet bør indeholde en liste over lægemidler, der interagerer med Multaq, klassificeret efter alvorligheden af interaktionen (f.eks kontraindikation, ikke anbefalet, anvendes med forsigtighed).

- Kontraindikation:
CYP 3A inhibitorer såsom ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telithromycin, clarithromycin, nefazodon og ritonavir. Potentielle torsades de pointes-inducere såsom phenothiaziner, cisaprid, bepridil, tricykliske antidepressiva, terfenadin og visse orale makrolider. Klasse I og III antiarymika.
- Ikke anbefalet/bør undgås:
 - o grapefrugtjuice
 - o potente CYP3A4 inducere såsom rifampicin, phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, perikon.
- Anvendes med forsigtighed:
i forbindelse med digoxin, betablokkere, calciumantagonister og statiner.

En vedtagelse af Kommissionens forslag vil ikke kræve dansk lovgivning.

Risikostyringsprogram

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at udføre de forsøg og yderligere farmacovigilance-aktiviteter beskrevet i Pharmacovigilance Plan, som vedtaget i version 1,5 (23. september 2009) af Risk Management Planen (RMP) præsenteret i modul 1.8.2. i ansøgningen om markedsføringstilladelse samt enhver efterfølgende opdatering af RMP vedtaget af CHMP.

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.