

**Notat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om markedsføringstilladelsen for det humanmedicinske lægemiddel "Ulipristal Acetate Gedeon Richter - ulipristalacetat" udstedt ved afgørelse C(2018)5779(final), jf. artikel 31 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF**

### 1. Resumé

*Kommissionen har fremsat forslag (EU/1/18/1309 (EMA/H/A-31/1496/C/5017/0002)). En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at markedsføringstilladelsen ændres for lægemidlet Ulipristal Acetat Gedeon Richter indeholdende det aktive indholdsstof ulipristalacetat.*

*Lægemidlet er et generikum til Esmya, og Kommissionens forslag til ændring af markedsføringstilladelsen er identisk for de to lægemidler Esmya (EU/1/12/750 (EMA/H/A-31/1496/C/2041/0049)) og Ulipristal Acetat Gedeon Richter (EU/1/18/1309 (EMA/H/A-31/1496/C/5017/0002)).*

*Forslaget behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslaget skal være formanden for forskriftskomiteén i hænde senest den 6. januar 2021.*

*Lægemidlet anvendes til intermitterende behandling af moderate til svære symptomer på uterusfibromer hos voksne kvinder, som ikke har nået menopause, når embolisering af uterusfibromer og/eller operative indgreb ikke er egnet eller er mislykket.*

*Regeringen vurderer, at en vedtagelse af forslaget kan indebære en risiko for en svækkelse af sundhedsbeskyttelsesniveauet i Danmark. På den baggrund er det regeringens opfattelse, at Danmark ikke skal støtte forslaget om fortsat markedsføring af Ulipristal Acetat Gedeon Richter.*

### 2. Baggrund

Kommissionens forslag (EU/1/18/1309 (EMA/H/A-31/1496/C/5017/0002)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 16. december 2020.

Forslaget har som retsgrundlag artikel 20, stk. 3 og 9, 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 samt artikel 31, stk. 1, og artikel 34, stk. 1, i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler.

Forslaget behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslaget skal være formanden for forskriftskomiteén i hænde senest den 6. januar 2021.

Ulipristal Acetat Gedeon Richter er et generikum til Esmya og blev godkendt den 27. august 2018. Ulipristalacetat 5 mg (Esmya) blev oprindeligt godkendt i alle EU/EØS-lande den 23. februar 2012 via en central procedure.

I maj 2018 afsluttede The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) en gennemgang af benefit/risk-forholdet for Esmya og generika, herunder Ulipristal Acetat Gedeon Richter, i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, der blev indledt efter indberetning af tre tilfælde af alvorlig leverskade med efterfølgende levertransplantation.

Som følge af gennemgangen og under hensyntagen til alle de tilgængelige data anbefalede PRAC et sæt foranstaltninger til at minimere risikoen for alvorlig leverskade forbundet med ulipristalacetat 5 mg, herunder begrænsninger af de terapeutiske indikationer. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) tilsluttede sig PRAC's anbefalinger i maj 2018.

I december 2019 blev European Medicines Agency (EMA) informeret om et nyt tilfælde af alvorlig leverskade.

Den 5. marts 2020 indledte Europa-Kommissionen (Kommissionen) en procedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede agenturet om at vurdere ovennævnte bekymrende forhold og deres indvirkning på benefit/risk-forholdet for ulipristalacetat 5 mg og at afgive en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for ulipristalacetat 5 mg skal opretholdes, varieres, suspenderes eller tilbagekaldes. Kommissionen anmodede også agenturet om at afgive en udtalelse om, hvorvidt der var behov for midlertidige foranstaltninger.

Efter gennemgang af de foreliggende data, navnlig det femte kumulative tilfælde af svær leverskade med efterfølgende levertransplantation, anbefalede PRAC den 12. marts 2020 som en midlertidig foranstaltning at suspendere markedsføringstilladelsen for lægemidler indeholdende ulipristalacetat 5 mg, indtil en endelig afgørelse kunne træffes.

PRAC vedtog en henstilling den 3. september 2020 om at tilbagekalde markedsføringstilladelsen for de pågældende produkter, som blev overvejet af CHMP, i overensstemmelse med artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

CHMP overvejede PRAC's anbefaling og den supplerende information, der blev fremlagt af indehaverne af markedsføringstilladelsen, samt resultatet af en høring med en ad hoc-ekspertgruppe, der var indkaldt i forbindelse med proceduren. Baseret på disse data tilsluttede CHMP sig ikke PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser. CHMP var enig med PRAC i, at ulipristalacetat 5 mg ikke længere skulle anvendes som præoperativ behandling af moderate til svære symptomer på fibromer, og at denne indikation derfor bør fjernes. Et flertal i CHMP var også af den opfattelse, at ulipristalacetat 5 mg bør forblive tilgængeligt ved periodisk behandling af moderate til svære symptomer på fibromer hos voksne kvinder, der ikke har nået overgangsalderen, og for hvem fibromembolisering og/eller kirurgisk behandling ikke er en mulighed eller har slået fejl, forudsat at fordelene og risiciene ved ulipristalacetat 5 mg og andre tilgængelige behandlingsmuligheder i tilstrækkelig grad kommunikerer ud til både sundhedspersonale og patienter.

Et mindretal, herunder Danmark, vurderede, at markedsføringstilladelsen skulle trækkes tilbage.

### **3. Formål og indhold**

Vedtagelse af Kommissionens forslag til beslutning indebærer, at betingelserne for markedsføringstilladelsen til lægemidlet Ulipristal Acetat Gedeon Richter ændres.

Kort beskrivelse af lægemidlet:

Ulipristal Acetat Gedeon Richter er en tabletbehandling af uterusfibromer. I 2018 blev indikationen indskrænket til 1) ét behandlingsforløb af præoperativ

behandling af moderate til svære symptomer på fibromer hos voksne kvinder i den reproduktive alder samt 2) periodisk behandling af moderate til svære symptomer på fibromer hos voksne kvinder i den reproduktive alder, for hvem operation ikke er en mulighed. Indikationen er i denne procedure blevet begrænset til intermitterende behandling af moderate til svære symptomer på uterusfibromer hos voksne kvinder, som ikke har nået menopausen, når embolisering af uterusfibromer og/eller operative indgreb ikke er egnet eller er mislykket.

Uterusfibromer er godartede muskelknuder i livmoderen, som udgår fra den glatte muskulatur. Tilstanden er hyppig og afficerer ca. 40% af kvinder i 40-50-årsalderen. Symptomerne kan være blødningsforstyrrelser, tryksymptomer, gener ved vandladning og afføring og smerter ved samleje. Uterusfibromer er ikke nødvendigvis behandlingskrævende, men især store muskelknuder kan give symptomer. Hvis behandling er påkrævet, kan eksempelvis en hormonspiral mindske blødningsforstyrrelser. Kirurgi kan komme på tale med enten fjernelse af livmoderen eller muskelknuderne alene afhængigt af muskelknuders placering og størrelse og patientens alder. En nyere metode er embolisering (aflukning) af arterierne (pulsårerne), som sørger for blodforsyningen til muskelknuden.

Ulipristal Acetat Gedeon Richter er et alternativ til kvinder før overgangsalderen, hvis kirurgi eller embolisering ikke er egnet eller mislykket. Ulipristal Acetat Gedeon Richter virker direkte på muskelknuder og reducerer deres størrelse via hæmning af celledeling og induktion af apoptose (celledød). De mest almindelige bivirkninger er ophør med blødning (amenorré), hovedpine og fortykket slimhindevæg i livmoderen.

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af leversvigt. I få af disse tilfælde var en levertransplantation nødvendig. Hyppigheden af leversvigt og risikofaktorer hos patienten er ikke kendt.

#### **4. Europa-Parlamentets udtalelser**

Europa-Parlamentet skal ikke udtale sig om forslaget.

#### **5. Nærhedsprincippet**

Der er tale om en gennemførelsesforanstaltning for en allerede vedtagen retsakt. Overvejelser om nærhedsprincippet er derfor ikke relevante.

#### **6. Gældende dansk ret**

Efter dansk ret følger det af § 7 i lægemiddeloven (LBK nr. 99 af 16. januar 2018), at et lægemiddel kun må udleveres eller forhandles her i landet, når der er udstedt en markedsføringstilladelse enten af Lægemiddelstyrelsen i medfør af lov om lægemidler eller af Europa-Kommissionen i medfør af EU-retlige regler om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human og veterinærmedicinske lægemidler m.v. (fællesskabsmarkedsføringstilladelse).

#### **7. Konsekvenser**

Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at det pågældende lægemiddel ikke fuldt ud lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet. Det er Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at anvendelse af det pågældende lægemiddel ikke indebærer behandlingsmæssige fordele ved behandling af en godartet tilstand, der kan opveje risikoen for alvorlig leverskade og leversvigt, og i den sammenhæng udgør forslaget en fare af sundhedsbeskyttelsen.

Lægemiddelstyrelsen baserer sin vurdering på, at der trods for eksisterende risikominimeringstiltag er set alvorligt leversvigt med behov for levertransplantation, at der ikke er en fysiologisk forklaring på leverpåvirkning og leversvigt hos

enkelte patienter, og at risikoen derfor ikke kan minimeres yderligere. Derudover er uterusfibromer trods ubehag og symptomer en godartet tilstand, og der er alternative medicinske og kirurgiske behandlingsmuligheder.

En vedtagelse af Kommissionens forslag vil ikke kræve dansk lovgivning.

## **8. Høring**

Ansøgninger om markedsføringstilladelser til lægemidler forelægger Lægemiddelstyrelsen og ikke for andre myndigheder eller organisationer, da disse sager med ledsagende dokumentationsmateriale indeholder oplysninger om forretningshemmeligheder af sensitiv karakter.

## **9. Generelle forventninger til andre landes holdninger**

Forslaget har været behandlet i ekspertudvalget CHMP, som med flerstemmighed anbefalede ændring af markedsføringen af det pågældende lægemiddel. 12 medlemmer underskrev en divergerende position.

Forslaget har ikke været drøftet i EU-regi efter behandlingen i CHMP, hvorfor forhandlingssituationen er uafklaret.

## **10. Regeringens foreløbige generelle holdning**

Lægemiddelstyrelsen har vurderet, at det pågældende lægemiddel ikke lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet.

Da anvendelse af Ulipristal Acetat Gedeon Richter til den godkendte indikation er forbundet med risiko for alvorlig og eventuel dødelig bivirkning, er det Lægemiddelstyrelsens vurdering, at vedtagelse af forslaget kan indebære en risiko for en svækelse af sundhedsbeskyttelsesniveauet.

På den baggrund er det Regeringens opfattelse, at Danmark ikke skal støtte forslaget om fortsat markedsføring af Ulipristal Acetat Gedeon Richter.

## **11. Tidligere forelæggelser for Folketingets Europaudvalg**

Forslaget har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.