

**Notat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissions-
beslutning om markedsføringstilladelser for humanmedicinske
lægemidler, som indeholder det virksomme stof "ulipristalacetat
5 mg", jf. artikel 31 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv
2001/83/EF**

1. Resumé

Kommissionen har fremsat forslag (EMA/H/A-31/1496). En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler indeholdende det aktive indholdsstof ulipristalacetat 5 mg ændres.

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.

Lægemidler med ulipristalacetat 5 mg 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 disse lægemidler.

2. Baggrund

Kommissionens forslag (EMA/H/A-31/1496) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 15. december 2020.

Forslaget har som retsgrundlag 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.

I maj 2018 afsluttede The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) en gennemgang af benefit/risk-forholdet for lægemidlet Esmya og generika (som alle indeholder ulipristalacetat 5 mg), 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 lægemidler indeholdende ulipristalacetat 5 mg ændres.

Kort beskrivelse af lægemidler indeholdende ulipristalacetat 5 mg:

Behandling med ulipristalacetat 5 mg 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 muskelknuderens placering og størrelse og patientens alder. En nyere metode er embolisering (aflukning) af arterierne (pulsårerne), som sørger for blodforsyningen til muskelknuden.

Lægemidler indeholdende ulipristalacetat 5 mg er et alternativ til kvinder før overgangsalderen, hvis kirurgi eller embolisering ikke er egnet eller mislykket, og 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 (amenorrhé), hedeure, 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 de pågældende lægemidler ikke fuldt ud lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet. Det er Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at anvendelse af de pågældende lægemidler 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 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 de pågældende lægemidler. 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 de pågældende lægemidler ikke lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet.

Da anvendelse af de pågældende lægemidler 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 svækkelse af sundhedsbeskyttelsesniveauet.

På den baggrund er det Regeringens opfattelse, at Danmark ikke skal støtte forslaget om fortsat markedsføring af disse lægemidler.

11. Tidligere forelæggelser for Folketingets Europaudvalg

Forslaget har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.