

Medlemmerne af Folketingets Europaudvalg
og deres stedfortrædere

Asiatisk Plads 2
DK-1448 København K
Tel. +45 33 92 00 00
Fax +45 32 54 05 33
E-mail: um@um.dk
Telex 31292 ETR DK
Telegr. adr. Etrangeres
Girokonto 300-1806

Bilag
1

Journalnummer
400.C.2-0

Kontor
EU-sekr.

17. september 2002

KOMITÉSAG

Til underretning for Folketingets Europaudvalg vedlægges Indenrigs- og Sundhedsministeriets notat samt grundnotat om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse for de humanmedicinske lægemidler "Actilyse – Alteplase".

Stillingtagen til forslaget skal være formanden for forskriftskomiteen i hænde senest 21. september 2002.

Anders Fogh Rasmussen

Indenrigs- og Sundhedsministeriet

Dato: 12. september 2002

Kontor: 4.s.kt. j.nr.2002-408/05-338

Notat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse for de humanmedicinske lægemidler "Actilyse – Alteplase"

Ovennævnte forslag er beskrevet i vedlagte grundnotat.

Forslaget behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslaget skal være formanden for forskriftskomiteén i hænde senest den 21. september 2002.

Lægemidlet Actilyse er allerede markedsført, og anvendes især til behandling af patienter med blodprop i hjertet, idet midlet virker ved at opløse blodpropper, såkaldt trombolyse.

Med forslaget ændres markedsføringstilladelsen for Actilyse til også at omfatte trombolyse ved blodprop i hjernen (slagtilfælde). Tidlig behandling med et blodpropopløsende middel kan nedsætte dødeligheden og delvis forebygge invaliditet. Behandlingen øger dog risikoen for blødning i hjernen.

En række medlemsstater (ikke Danmark) forelagde i januar 2001 denne udvidede behandlingsindikation for udvalget for Farmaceutiske Specialiteter (CPMP) under Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering, idet de var usikre på, om der er tilstrækkelige, kliniske oplysninger om lægemidlets virkning og sikkerhed. CPMP har i juni 2002 udtalt sig positivt til den foreslåede udvidelse af markedsføringstilladelsen for Actilyse. CPMP finder, at det er muligt at håndtere lægemidlet sikkert i praksis, hvis man følger restriktionerne i produktresumé, som bl.a. omfatter hospitalsbehandling i specialiseret apopleksicenter.

Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at det pågældende lægemiddel lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet. Anvendt i overensstemmelse med produktresuméet kan sundhedsbeskyttelsen øges.

Regeringen kan på den baggrund støtte Kommissionens forslag.

Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse for de humanmedicinske lægemidler "Actilyse – Alteplase"

1. Indledning

Kommissionens forslag til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 21. august 2002.

Forslaget har som retsgrundlag Europaparlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler særlig artikel 33 og artikel 34.

Nederlandene, Spanien, Grækenland og Det Forenede Kongerige indbragte sagen til Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter (CPMP) under det Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering EMEA den 25 januar 2001 i henhold til artikel 29 i direktiv 2001/83/EF. Baggrunden for voldgiftsproceduren var, om der er tilstrækkelige, kliniske oplysninger om virkning såvel som sikkerhed, f.eks. risiko for intrakraniel blødning, til at udstede en markedsføringstilladelse for den nye indikation *'Til fibrinolytisk behandling af akut iskæmisk slagtilfælde'* uden at bringe folkesundheden i fare.

Efter udvalgets positive udtalelse den 27. juni 2002 påhviler det medlemsstaterne at ændre i nationale markedsføringstilladelser i overensstemmelse med de resumeer af produkttegenskaberne for ovennævnte lægemiddel, der er anført i bilaget til beslutningen.

Forslaget behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslaget skal være foranden for forskriftskomiteén i hænde senest den 21. september 2002.

Kommissionens beslutning træffes efter forvaltningsproceduren i Det Stående Udvalg for humanmedicinske lægemidler. Hvis der er kvalificeret flertal for forslaget, vedtager Kommissionen forslaget. Opnås der ikke kvalificeret flertal, forelægger Kommissionen sagen for Rådet, der træffer afgørelse med kvalificeret flertal. Rådet kan forkaste forslaget ved simpelt flertal.

Har Rådet ikke indenfor en frist på 3 måneder truffet nogen afgørelse, vedtager Kommissionen forslaget.

2. Forslagets formål og indhold

Vedtagelse af kommissionens forslag til beslutning indebærer, at medlemsstaterne skal foretage de ændringer i de nationale markedsføringstilladelser for Actilyse (alteplase), som måtte være nødvendige af hensyn til afgørelsen, senest 30 dage efter, at denne er meddelt. Markedsføringstilladelserne udstedes på grundlag af det produktresumé, der er anført i bilaget til denne beslutning.

Kort beskrivelse af lægemidlet og af voldgiftsprocedurens vigtigste konklusioner:

Actilyse er allerede markedsført, og anvendes især til behandling af patienter med hjerteinfarkt, idet midlet virker ved at opløse blodpropper, såkaldt trombolyse. Trombolyse ved hjerteinfarkt er en veletableret behandling, som har reduceret dødeligheden med 20%.

Værdien af trombolyse ved blodprop i hjernens arterier, iskæmisk apopleksi (slagtilfælde), er langt mindre veldokumenteret. Der foreligger kliniske undersøgelser fra USA, som viser, at tidlig behandling af apopleksi nedsætter dødeligheden og bedrer prognosen m.h.t. invaliditet, så flere patienter vil være selvhjulpne efter trombolyse. Risikoen er flere symptomgivende intrakranielle blødninger, heraf vil nogle være dødelige. En vigtig grund til at indbringe sagen til CPMP var, at de positive amerikanske resultater ikke lod sig reproducere i 2 europæiske undersøgelser ECASS-I og ECASS-II.

CPMP nåede frem til følgende konklusioner: 1. resultaterne fra undersøgelserne i USA kan i nogen udstrækning overføres til EU forhold. 2. Forskellene i resultater i de europæiske undersøgelser kan forklares ved forskelle i design og inklusionskriterier. 3) Desuden viste resultaterne af en metaanalyse af de europæiske data tendens til at gå i samme retning som i USA-undersøgelserne. Antallet af patienter var dog for lille til, at der kunne påvises sikker statistisk forskel til fordel for Actilyse.

CPMP fandt også, at det er muligt at håndtere lægemidlet sikkert i klinisk praksis i overensstemmelse med de restriktioner i det ændrede produktresumé, som er nødvendige for at minimere risikoen for intrakraniell blødning.

CPMP ønsker flere kliniske undersøgelser, men finder også, at en placebo-kontrolleret undersøgelse, som blot er et duplikat af de tidligere undersøgelser i USA og EU, næppe ville kunne gennemføres praktisk, idet de fleste specialister i neuromedicin allerede finder det tilstrækkeligt dokumenteret, at Actilyse virker, når behandlingen indledes fra 0-3 timer efter symptomdebut. Virkning og sikkerhed i tidsintervallet 3-6 timer efter debut er derimod uafklaret, hvorfor det forsat er videnskabeligt og etisk begrundet at gennemføre sådanne undersøgelser.

En markedsføringstilladelse for Actilyse til trombolyse ved akut iskæmisk apopleksi, hvor behandling påbegyndes inden for 3 timer efter indtræden af symptomerne på apopleksi og efter forudgående udelukkelse af intrakraniell blødning ved hjælp af passende billeddiagnostik, anses derfor for acceptabel, forudsat at der vil blive udført en konfirmatorisk europæisk undersøgelse, og at der træffes passende sikkerhedsforanstaltninger, som beskrevet i detaljer i produktresuméet.

Artikel 32, stk. 4 i direktiv 2001/83/EF giver baggrund for at kræve betingelser, der anses for væsentlige for sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet, herunder lægemiddelovervågning. På denne baggrund påbød CPMP firmaet at træffe følgende foranstaltninger, og krævede at disse foranstaltninger bliver vurderet årligt af CPMP:

1. Firmaet skal gennemføre en ny europæisk placebokontrolleret klinisk undersøgelse (ECASS-III) af effekt og sikkerhed i tidsintervallet 3-4 timer efter sygdomsdebut hos en patientpopulation, der svarer til produktresuméets kriterier og til NINDS-undersøgelserne i USA. Firmaet skal give CPMP en status over forsøget hver 6. måned.
2. Firmaet skal foretage en europæisk overvågningsundersøgelse efter markedsføringen: "SITS-MOST-sikkerhedskontrolundersøgelse". Også for dette forsøg skal der afleveres statusrapporter hver 6. måned.
3. Firmaet skal indsende PSUR'er efter 6, 12, 18 og 24 måneder, 3 år, 4 år og som en del af en senere ansøgning om genregistrering.
4. De endelige undersøgelsesprotokoller for ECASS III- og SITS-MOST-undersøgelserne skal indsendes CPMP til gennemgang senest 17. juli 2002.

3. Nærheds- og proportionalitetsprincippet

Kommissionen har ikke begrundet forslaget i henhold til nærheds- eller proportionalitetsprincippet. Der er tale om en gennemførelsesforanstaltning for en allerede vedtagne retsakt.

4. Udtalelser

Europaparlamentet skal ikke udtale sig om forslaget.

5. Forslagets konsekvenser for Danmark

Apopleksi er den hyppigste årsag til udvikling af neurologisk invaliditet og den tredje hyppigste årsag til død og hospitalisering i den vestlige verden. Et år efter apopleksien vil 20% være døde, og 30% af patienterne vil være afhængige af hjælp fra andre til at klare almindelige daglige aktiviteter. Også i de følgende år efter en apopleksi vil dødeligheden være øget p.g.a. risiko for ny apopleksi, hjerteinfarkt eller anden årsag til vaskulær død.

Det årlige antal af nye tilfælde med apopleksi ca. 10.000 i Danmark. På grund af befolkningens alderssammensætning må dette tal forventes at stige i de kommende tiår. Udgifterne til sundhedsvæsen, rehabilitering og plejesektor som følge af apopleksi er meget betydelige.

Den varige hjerneskade, der opstår i timerne efter en blodprop, har indtil nu ikke kunnet forhindres med medicinsk behandling. En hurtig genetablering (minutter til få timer) af cirkulationen i det afficerede område af hjernen med trombolyse er derfor teoretisk en attraktiv behandling. Actilyse kan hos udvalgte patienter, der behandles i ekspertcentre, både bedre overlevelsen og øge antallet af patienter, som kan klare dagligdagen uden hjælp fra andre. Prisen er et øget antal symptomgivende intrakranielle blødninger. Selv om behandlingen har været godkendt i USA siden 1996 og i Canada siden 1998, er erfaringen med trombolyse ved iskæmisk apopleksi fortsat meget begrænset sammenlignet med den rutinemæssige trombolyse ved hjerteinfarkt. I forhold til de store antal patienter med apopleksi skønnes det, at kun 2-5% af den samlede population vil få tilbudt behandlingen¹. Effekten vurderes formentlig bedst ved gå til Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), som løbende laver metaanalyser af samtlige tilgængelige kliniske forsøg. Behandles patienterne inden for 3 timer efter debut er den absolutte gevinst 140 færre med død eller afhængighed af pleje per 1000 behandlede patienter. Indle-

¹ Jørgensen et al. BMJ 1999;319:288-289. Grund et al. Stroke 1998;29:1544-9;Katzan et al. JAMA 2000;283:1151-8.

des behandlingen inden for 6 timer er effekten betydeligt mindre. Denne gevinst skal vejes op imod 70/1000 flere med symptomgivende intrakraniell blødning og heraf 33/1000 flere med fatale hjerneblødninger, som indtræder tidligt efter start af trombolyse. Mere forskning kræves for at kunne identificere de patienter, der har mest gavn af trombolyse, eller de patienter, som har størst risiko for komplikationer.

Trombolyse ved iskæmisk apopleksi er derfor på en gang en lovende og en risikofyldt behandling. Den mulige terapeutiske gevinst forudsætter, at patienten indlægges på specialafdeling, at der foretages en passende billeddiagnostisk undersøgelse af hjernen til udelukkelse af bestående blødning, og at trombolyse indledes senest 3 timer efter symptomdebut. En vedtagelse af forslaget og en beslutning om at anvende Actilyse i Danmark vil derfor stille store krav til sundhedssektoren: 1) Information af befolkning og læger om betydningen af at få patienter med apopleksi hasteindlagt på sygehus er afgørende for behandlingens succes, 2) Patienter med nyopstået apopleksi skal indlægges med udrykningskørsel, 3) Der skal være den fornødne kapacitet og bemanning på de billeddiagnostiske scannere døgnet rundt, 4) behandlingen kræver erfaring og uddannelse, og kan kun gives i specialiserede apopleksicentre, som skal have tilstedeværelsesvagt.

Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at det pågældende lægemiddel lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet. Anvendt i overensstemmelse med de vedhæftede produktresumé kan sundhedsbeskyttelsen øges.

En vedtagelse af Kommissionens forslag til ikke kræve lovgivning, men indebærer pligt for administrationen til at anerkende den pågældende beslutning som bindende for Danmark.

Forslaget vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

Forslaget vil betyde en øget af anvendelsen af Actilyse, og vil dermed få økonomiske konsekvenser for amtskommunerne, som dog væsentligst vil stamme fra afledte omkostninger til ambulancetransport, øget scannerkapacitet og øget vagtberedskab på de involverede sygehusafdelinger.

6. Høring

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

7. Tidligere forelæggelse for Folketingets Europaudvalg

Forslaget har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.