



## **Notat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om ophævelse af suspension af markeds-føringstilladelse for lægemidlet "Tasmar - Tolcapone"**

. / .      Ovennævnte forslag er beskrevet i vedlagte grundnotat.

Forslaget behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen skal være foranden for forskriftskomiteén i hænde senest den 12. august 2004.

Den 27. august 1997 blev der udstedt en markedsføringstilladelse for lægemidlet Tasmar – tolcapone til behandling af patienter med Parkinsons sygdom, som allerede er i behandling med lægemidlet levodopa.

Markedsføringstilladelsen blev imidlertid suspenderet i november 1998 på grund af alvorlige leverbivirkninger samt malignt neuroleptika syndrom kendetegnet ved blandt andet forhøjet legemstemperatur og påvirkning af kredsløbet, musklerne og nervesystemet.

Efter længere tids behandling med levodopa kan der opstå svingninger i sygdommen. Virkningsvarigheden af levodopa bliver kortere, dvs. patienten får symptomer før indtagelse af næste dosis. Senere kan udvikles såkaldte on-off fænomener med tilfredsstillende virkning af medicinen (on-perioder) vekslende med ikke-tilfredsstillende virkning (off-perioder). Det er især yngre parkinsonpatienter, som får ovennævnte generende fluktuationer i den motoriske tilstand.

Tasmar og andre COMT-hæmmere sikrer en mere stabil blodkoncentration af det aktive stof levodopa, og modvirker dermed fluktuationer, men Tasmar har i sig selv ingen virkning på Parkinsons sygdom.

CHMP har nu vurderet, at der foreligger bedre indsigt i mekanismerne bag bivirkningerne, således at leverskade og malignt neuroleptika syndrom bedre kan forebygges.

Produktinformationen indeholder nu mere stringente retningslinier for monitorering af leverfunktionen under behandlingen med Tasmar og lægemidlet er nu kontraindiceret ved en række tilstande, som øger risikoen for udvikling af malignt neuroleptika syndrom. Endvidere kan lægemidlet fremover kun udskrives af læger med særlig kendskab til Parkinsons sygdom.

Det er på den baggrund CHMP's vurdering, at suspensionen af tilladelsen kan ophæves under forudsætning af en tilpasning af bestemmelserne vedrørende produktresuméet, produktinformationen og betingelserne for markedsføringstilladelsen, som anført i bilagene til beslutningen.

Tasmar må kun udleveres efter begrænset recept.

Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at det pågældende lægemiddel nu fuldt ud lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet. Det er Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at fornyet markedsføring af det pågældende lægemiddel kan indebære forhandlingsmæssige fordele, og i den sammenhæng udgør forslaget en bedring af sundhedsbeskyttelsen.

Regeringen kan på denne baggrund støtte Kommissionens forslag.

# **Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om ophævelse af suspensionen af markedsføringstilladelsen for det humanmedicinske lægemiddel "Tasmar - tolcapone"**

## **1. Indledning**

Kommissionens forslag (EMEA/H/C/132/Z/11) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 12. juli 2004.

Forslaget har som retsgrundlag 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.

Forslaget behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslaget skal være formanden for forskriftskomiteén i hænde senest den 12. august 2004.

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 humane lægemidler 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 immunforsvarssygdomme, 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 Lægemiddelagentur. Lægemiddelagenturets 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). Hvert medlemsland 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. Forslagets formål og indhold**

Vedtagelse af Kommissionens forslag til beslutning indebærer, at suspensionen af den markedsføringstilladelse, der i henhold til artikel 3 i Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 er udstedt ved beslutning K(1998) 2059 endelig udgave for lægemidlet " Tasmar - tolcapone " den 11. december 1998 og senest fornyet ved beslutning K(2004) 96 den 14. januar 2004, ophæves. Markedsføringstilladelsen fornyes hermed.

### **Kort beskrivelse af lægemidlet**

Den 27. august 1997 blev der udstedt en markedsføringstilladelse for lægemidlet Tasmar – tolcapone til behandling af patienter med Parkinsons sygdom, som allerede er i behandling med lægemidlet levodopa.

Markedsføringstilladelsen blev imidlertid suspenderet i november 1998 på grund af alvorlige leverbivirkninger samt malignt neuroleptika syndrom kendetegnet ved blandt andet forhøjet legemstemperatur og påvirkning af kredsløbet, musklerne og nervesystemet.

Efter længere tids behandling med levodopa kan der opstå svingninger i sygdommen. Virkningsvarigheden af levodopa bliver kortere, dvs. patienten får symptomer før indtagelse af næste dosis. Senere kan udvikles såkaldte on-off fænomener med tilfredsstillende virkning af medicinen (on-perioder) vekslende med ikke-tilfredsstillende virkning (off-perioder). Der kan også optræde bivirkninger i form af ufrivillige bevægelser/overbevægelser (hyperkinesier) og psykiske symptomer, især synshallucinationer.

Det er især yngre parkinsonpatienter, som får ovennævnte generende fluktuationer i den motoriske tilstand.

Tasmar og andre COMT-hæmmere sikrer en mere stabil blodkoncentration af det aktive stof levodopa, og modvirker dermed fluktuationer, men har i sig selv ingen virkning på Parkinsons sygdom.

Det fremgår af en ny videnskabelig vurdering af de oplysninger, som er stillet til rådighed af indehaveren af markedsføringstilladelsen, og hvis konklusioner er anført i bilaget til denne beslutning, at suspensionen af tilladelsen kan ophæves under forudsætning af en tilpasning af bestemmelserne vedrørende produktresuméet, produktinformationen og betingelserne for markedsføringstilladelsen, som anført i bilagene til beslutningen.

Tasmar må kun udleveres efter begrænset recept.

### **3. Nærheds- og proportionalitetsprincippet**

Der er tale om en gennemførelsesforanstaltning for en allerede vedtagen retsakt.

### **4. Udtalelser**

Europaparlamentet skal ikke udtale sig om forslaget.

### **5. Forslagets konsekvenser for Danmark**

Tasmar er uden tvivl den mest aktive COMT-hæmmer og er derfor et vigtigt lægemiddel til behandling af patienter med Parkinsons sygdom, hvis tilstand er præget af motoriske fluktuationer trods optimal behandling med levodopa.

Forekomst af alvorlige leverbivirkninger samt malignt neuroleptika syndrom, som kan have et dødeligt forløb, har imidlertid bevirket, at markedsføringstilladelsen har været suspenderet i snart 6 år.

CHMP har nu vurderet, at der foreligger bedre indsigt i mekanismerne bag bivirkningerne, således at leverskade og malignt neuroleptika syndrom bedre kan forebygges.

Produktinformationen indeholder nu mere stringente retningslinier for monitorering af leverfunktionen under behandlingen med Tasmar og lægemidlet er nu kontraindiceret ved en række tilstande, som øger risikoen for udvikling af malignt neuroleptika syndrom. Endvidere kan lægemidlet fremover kun udskrives af læger med særlig kendskab til Parkinsons sygdom.

Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at det pågældende lægemiddel nu fuldt ud lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet. Det er Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at fornyet markedsføring af det pågældende lægemiddel kan indebære behandlingsmæssige fordele, og i den sammenhæng udgør forslaget en bedring af sundhedsbeskyttelsen.

Da man ikke kender den pris, som Tasmar vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med Parkinsons sygdom der skal have behandling med lægemidlet, kan man ikke præcist udtale sig om forslagets økonomiske konsekvenser for amtskommunerne.

Forslaget vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

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

## **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. Tidligere forelæggelse for Folketingets Europaudvalg**

Forslaget har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.