

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
EUK

23. februar 2005



KOMITÉSAG

Til underretning for Folketingets Europaudvalg vedlægges Indenrigs- og Sundhedsministeriets notat samt grundnotat om forslag til kommissionsbeslutning om markedsføring i henhold til artikel 31 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af de humanmedicinske lægemidler, som indeholder det virksomme stof "Paroxetin".

Medlemsstaternes stillingtagen skal være formanden for forskriftskomiteen i hænde senest den 19. februar 2005.

Lægemiddelstyrelsen har vurderes, at markedsføringen af det pågældende lægemiddel kan indebære behandlingsmæssige fordele og i den sammenhæng udgør forslaget en bedring af sundhedsbeskyttelsesniveauet i Danmark.


Poul Rasmussen

Notat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om markedsføring i henhold til artikel 31 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af de humanmedicinske lægemidler, som indeholder det virksomme stof "Paroxetin"

. / . 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 19. februar 2005

Der er allerede udstedt nationale markedsføringstilladelser til lægemidler indeholdende paroxetin i samtlige medlemsstater.

Artikel 31 i direktiv 2001/83/EF kan i særlige tilfælde anvendes af medlemsstaterne, Kommissionen eller indehaveren af en markedsføringstilladelse, såfremt en sag har interesse for Fællesskabet. Spørgsmålet indbringes for agenturets ekspertudvalg CPMP (Committee for Medicinal Products) for at få det behandlet med en begrundet udtalelse efter proceduren i artikel 32, inden der træffes afgørelse om, hvorvidt en markedsføringstilladelse bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

Den 13. juni 2003 anmodede Storbritannien og Nordirland CPMP om at fremsætte en udtalelse om, hvorvidt lægemidler indeholdende paroxetin burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages. De specifikke spørgsmål vedrørte abstinensreaktioner i forbindelse med ophør af behandling med paroxetin samt en signifikant øget risiko for emotionel labilitet, selvdestruktiv adfærd, fjendtlig adfærd og selvmordsadfærd hos børn og unge, som blev behandlet med paroxetin i kliniske forsøg. Desuden kunne der ikke påvises en effekt af paroxetin i denne population. Som følge af disse data har Storbritannien kontraindiceret brugen af paroxetin til børn i alderen 18 år og derunder.

Paroxetin bruges først og fremmest til behandling af moderat til svær depression, men er også godkendt til andre psykiatriske lidelser som panik-

angst, obsessiv-kompulsiv tilstand, socialfobi, generaliseret angstsyndrom og posttraumatisk stress-syndrom.

Efter vurderingen konkluderede CPMP, at

- paroxetin er effektiv til behandling af ovennævnte psykiatriske lidelser.
- der er behov for at informere om, at langtidseffekten er bedst belyst ved depression, panikangst og obsessiv-kompulsiv tilstand, mens langtidseffekten ved socialfobi, generaliseret angstsyndrom og posttraumatisk stress-syndrom ikke er tilstrækkeligt dokumenteret.
- virkning ikke er blevet påvist ved børn og unge med depression.
- der er utilstrækkelig evidens vedrørende virkning til behandling af panikangst og obsessiv-kompulsiv tilstand.
- der skal foretages mindre justeringer i doseringsafsnittet med hensyn til den maksimale dosis af paroxetin.
- At der er mulighed for øget risiko for selvmordsadfærd hos unge voksne (18-29 år), selv om den øgede risiko ikke er statistisk signifikant.
- der bør indføres anbefaling i produktresumets afsnit om særlige advarsler og forsigtighedsregler af, at paroxetin ikke bør anvendes til børn og unge, og at bivirkningsafsnittet udvides med erfaringerne fra de pædiatriske kliniske forsøg.
- produktresumet bør tilføjes en vejledning om nedtitrering af dosis, når behandlingen skal afsluttes, såvel som en advarsel om og en beskrivelse af abstinenssymptomerne.
- produktresumet skal beskrive de symptomer hos spædbørn, der kan forekomme, når mødre tog paroxetin i den sidste del af graviditeten.
- bivirkningen akatisi (indre uro, bevægetrang) indføres i det relevante afsnit i produktresumet.

Sammenfattende konkluderede CPMP, at forholdet mellem fordele og risici ved brugen af paroxetin til de godkendte indikationer er positivt, og at markedsføringstilladelseerne bør opretholdes, når produktinformationen ændres som beskrevet ovenfor.

CPMP afgav ovennævnte udtalelse i sagen den 22. april 2004. I løbet af beslutningsprocessen meddelte Storbritannien, at tre nye undersøgelser med direkte relevans for dette spørgsmål var tilgængelige. Kommissionen anmodede CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) om at gennemgå de nye tilgængelige oplysninger.

CHMP konkluderede at de supplerende oplysninger ikke gav anledning til at ændre CPMP's udtalelse af 22. april 2004.

Idet Lægemiddelstyrelsen kan tilslutte sig CPMP's udtalelse, er det Lægemiddelstyrelsens vurdering, at de pågældende lægemidler fortsat fuldt ud lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet. Det er Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at markedsføringen af de pågældende lægemidler kan indebære behandlingsmæssige fordele.

Regeringen kan på denne baggrund støtte Kommissionens forslag.

Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om markedsføring i henhold til artikel 31 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af de humanmedicinske lægemidler, som indeholder det virksomme stof "paroxetin" – *revised opinion*

Resumé

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at markedsføringstilladelsen til lægemidler som indeholder paroxetin opretholdes, idet der foretages visse ændringer i lægemidlernes produktresumé.

En vedtagelse af forslaget vil indebære behandlingsmæssige fordele, og i den sammenhæng udgør forslaget en forbedring af sundhedsbeskyttelsesniveauet i Danmark.

1. Indledning

Kommissionens forslag (EMEA/H/ 31-558) *Revised opinion* til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 19. januar 2005.

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 19. februar 2005.

Der er allerede udstedt nationale markedsføringstilladelser til lægemidler indeholdende paroxetin i samtlige 25 medlemsstater.

Artikel 31 i direktiv 2001/83/EF kan i særlige tilfælde anvendes af medlemsstaterne, Kommissionen eller indehaveren af en markedsføringstilladelse, såfremt en sag har interesse for Fællesskabet. Spørgsmålet indbringes for agenturets ekspertudvalg CPMP (Committee for Medicinal Products) for at få det behandlet med en begrundet udtalelse efter proceduren i artikel 32, inden der træffes afgørelse om, hvorvidt en markedsføringstilladelse bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

Den 13. juni 2003 anmodede Storbritannien og Nordirland CPMP om at fremsætte en udtalelse om, hvorvidt lægemidler indeholdende paroxetin burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages. De specifikke spørgsmål vedrørte abstinensreaktioner i forbindelse med ophør af behandling med paroxetin samt en signifikant øget risiko for emotionel labilitet, selvdestruktiv adfærd, fjendtlig adfærd og selvmordsadfærd hos børn og unge, som blev behandlet med paroxetin i kliniske forsøg. Desuden kunne der ikke påvises en effekt af paroxetin i denne population. Som følge af disse data har Storbritannien kontraindiceret brugen af paroxetin til børn i alderen 18 år og derunder.

CPMP afgav en udtalelse den 22. april 2004. I løbet af beslutningsprocessen meddelte Det Forenede Kongerige Europa-Kommissionen, at tre nye undersøgelser med direkte relevans for dette spørgsmål var tilgængelige. Kommissionen anmodede efter et møde i det stående udvalg CHMP (Committe for Medicinal Products for Human Use – Udvalget for Humanlægemidler – som erstatter CPMP) om at gennemgå de nye tilgængelige oplysninger. Indholdet af såvel CPMP's udtalelse af 22. april 2004 som udtalelse vedr. de tre supplerende undersøgelser er nærmere beskrevet i afsnit 2 i dette notat.

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 de 25 medlemslande, heriblandt Danmark, som er omfattet af artikel 31 proceduren, efterkommer denne beslutning senest 30 dage efter meddelelsen heraf. De underretter straks Kommissionen og CHMP herom.

Kort beskrivelse af proceduren og CPMP's udtalelse af 22. april 2004

Paroxetin er et antidepressivum af klassen SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor), som fik en markedsføringstilladelse i 1990 under navnene Seroxat® (i de fleste EU-lande) og Paxil® (i USA). Der er siden givet markedsføringstilladelse til et stort antal generiske produkter indeholdende paroxetin.

Paroxetin bruges først og fremmest til behandling af moderat til svær depression, men er også godkendt til andre psykiatriske lidelser som panikangst, obsessiv-kompulsiv tilstand, socialfobi, generaliseret angstsyndrom og posttraumatisk stress-syndrom.

CPMP foretog først en vurdering af virkningen af paroxetin på de godkendte indikationer og konkluderede, at paroxetin er effektiv til behandling af ovennævnte psykiatriske lidelser. Der var enighed om, at der er behov for at informere om, at langtidseffekten er bedst belyst ved depression, panikangst og obsessiv-kompulsiv tilstand, mens langtidseffekten ved socialfobi, generaliseret angstsyndrom og posttraumatisk stress-syndrom ikke er tilstrækkeligt dokumenteret.

På nuværende tidspunkt er paroxetin ikke godkendt til brug hos børn og unge i nogen EU-medlemsstat. På baggrund af de data, der foreligger, konkluderede CPMP, at virkning ikke er blevet påvist hos børn og unge med

med depression. Der er utilstrækkelig evidens vedrørende virkning til behandling af panikangst og obsessiv-kompulsiv tilstand.

CPMP vurderede herefter doseringsafsnittet og anbefalede visse mindre justeringer mht. til den maksimale dosis af paroxetin.

Mht. paroxetins sikkerhed konkluderede CPMP, at der er en mulighed for øget risiko for selvmordsadfærd hos unge voksne (18-29 år), selv om den øgede risiko ikke er statistisk signifikant. Dette fænomen er ikke påvist i de ældre aldersgrupper.

I den pædiatriske population (7-17 år) er forholdene anderledes. Forekomsten af mulige selvmordsrelaterede hændelser og selvdestruktiv adfærd er 2-3 gange højere under behandling med paroxetin sammenlignet med placebo, og hændelser med fjendtlig adfærd optræder 6 gange hyppigere med paroxetin end med placebo. CPMP besluttede derfor, at der bør indføres en bemærkning i produktresuméets afsnit om særlige advarsler og forsigtighedsregler, der anbefaler, at paroxetin ikke bør anvendes til børn og unge, og at bivirkningsafsnittet udvides med erfaringerne fra de pædiatriske kliniske forsøg.

Det har længe været kendt, at brat ophør med paroxetin og andre SSRI kan udløse abstinenssymptomer (eng. *discontinuation symptoms*). Disse symptomer består især af søvnforstyrrelser, svimmelhed, ængstelse og hovedpine. Der kan også forekomme agitation, emotionel labilitet, irritabilitet, kvalme og diarre. Oftest er disse symptomer milde til moderate og forbigående. Hos nogle patienter kan symptomerne være mere udtalte og vare i længere tid. Der fandtes dog ikke tegn til afhængighed af paroxetin.

CPMP besluttede, at produktresuméet bør tilføjes en vejledning om nedtitrering af dosis, når behandlingen skal afsluttes, såvel som en advarsel om og en beskrivelse af abstinenssymptomerne.

CPMP besluttede også, at produktresuméet skal beskrive de symptomer hos spædbørn, der kan forekomme, når mødrene har taget paroxetin i den sidste del af graviditeten.

Endelig skal bivirkningen akatisi (indre uro, bevægetrang) indføres i det relevante afsnit i produktresuméet.

Sammenfattende konkluderede CPMP, at forholdet mellem fordele og risici ved brugen af paroxetin til de godkendte indikationer er positivt, og at markedsføringstilladelseerne bør opretholdes, når produktinformationen ændres som beskrevet ovenfor.

Som betingelser for markedsføringstilladelseerne bør medlemsstaterne sikre, 1) at relevante lægemiddelformer/styrker bliver gjort tilgængelige mhp. at muliggøre op- og nedtitrering af doseringen som beskrevet i det reviderede produktresumé, 2) at periodiske sikkerhedsindberetninger skal tilsendes referencemedlemsstaterne og/eller de nationale kompetente myndigheder hver 6. måned i de næste 2 år.

CHMP's udtalelse i forbindelse med vurdering af supplerende materiale

CHMP gennemgik de tre supplerende undersøgelser, som alle er baseret på data fra den engelske GPRD-database (General Practice Research Database). Undersøgelserne så på risikoen for selvmordstruende adfærd (herunder gennemførte selvmord, selvmordsforsøg og selvmordstanker) forbundet med anvendelsen af forskellige antidepressiva. Hos voksne viste ingen af de tre undersøgelser nogen betydelig forskel med hensyn til risiko for selvmordstruende adfærd blandt patienter, der modtog forskellige antidepressiva. Blandt børn og unge blev der, på trods af at der ikke blev konstateret tilfælde med gennemført selvmord, observeret en øget risiko for selvmorderisk og selvskadende adfærd hos patienter, der tog SSRI sammenlignet med de, der tog tricykliske antidepressiva, samt hos patienter, der tog paroxetin, sammenlignet med de, der tog andre SSRI-præparater. Undersøgelserne viste ikke nogen statistisk betydelig stigning af selvmordsrelaterede hændelser og selvskadende adfærd hos yngre voksne.

CHMP konkluderede, at disse supplerende oplysninger ikke giver anledning til at ændre den ovenfor anførte udtalelse af 22. april 2004.

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 forslaget.

5. Forslagets konsekvenser for Danmark

Lægemidler til behandling af depression og forskellige angsttilstande af klassen SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor), som kom på markedet sidst i 1980'erne og begyndelsen af 1990'erne, har i de senere år haft offentlighedens interesse pga. mistanke om tilvænning og abstinenssymptomer. To TV-udsendelser i BBC's Panorama har fokuseret dels på denne problemstilling dels på risikoen for selvmordsadfærd under behandling med paroxetin. CPMP har ved flere lejligheder vurderet risikoen for tilvænning og er hver gang kommet til den konklusion, at tilvænning i traditionel forstand, som det kendes fra opioider og benzodiazepiner, ikke ses ved SSRI. Forslaget ændrer ikke på denne konklusion. Derimod ønsker CPMP at præcisere, at abstinenssymptomer forekommer, og at langsom udtrapning af behandlingen kan mindske generne.

Øget risiko for selvmord er en integreret del af sygdommen alvorlig depression, og det har længe været beskrevet i den psykiatriske litteratur, at patienter med depression ofte realiserer deres selvmord, når behandlere og familie mener, at de pågældende er i bedring. Det vil derfor altid kunne diskuteres, om paroxetin og andre SSRI-præparater giver en højere risiko for selvmord end andre behandlinger af depression, hvilket bl.a. Food and Drug Administration (FDA) har taget konsekvensen af ved at advare mod

øget selvmordsadfærd for både SSRI og samtlige andre lægemidler til behandling af depression hos børn og unge. Forslaget medfører, at lægemidler indeholdende paroxetin ikke bør anvendes til børn og unge, og at man skal overvåge unge voksne nøje, idet risikoen for selvmord i den aldersklasse synes at være højere. Det skal her nævnes, at lægemidler indeholdende paroxetin i Danmark aldrig har været godkendt til brug hos børn og unge under 18 år.

Forslaget gælder kun paroxetin, men der er ingen tvivl om, at der er tale om en klasseeffekt, hvilket medfører, at både Europa-Kommissionen og de nationale kompetente myndigheder senere må vurdere samtlige andre SSRI og beslægtede lægemidler i lyset af den nyeste viden.

Paroxetin og andre SSRI må fortsat vurderes som effektive lægemidler til de godkendte indikationer, og i den sammenhæng udgør forslaget en forbedring af sundhedsbeskyttelsen.

Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at de pågældende lægemidler fortsat fuldt ud lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet. Det er Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at markedsføringen af de pågældende lægemidler kan indebære behandlingsmæssige fordele.

Forslaget vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

En vedtagelse af Kommissionens forslag vil ikke kræve dansk lovgivning.

6. Høring

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

7. Forhandlingssituationen

Forslaget har været behandlet i ekspertudvalgene CPMP og CHMP, som med enstemmighed har kunnet anbefale markedsføringen af lægemidler indeholdende paroxetin med de nævnte ændringer af produktinformationen.

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

8. Dansk holdning

Lægemiddelstyrelsen har vurderet, at de pågældende lægemidler nu fuldt ud lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet. Det er Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at fornyet markedsføring af de pågældende lægemidler kan indebære behandlingsmæssige fordele.

I den sammenhæng udgør markedsføringen af de pågældende lægemidler en forbedring af sundhedsbeskyttelsesniveauet i Danmark.

9. Regeringens foreløbige generelle holdning

Regeringen kan støtte forslaget.

10. Generelle forventninger til andre landes holdninger

Det forventes, at hovedparten af de øvrige medlemsstater kan støtte forslaget.

11. Tidligere forelæggelser for Folketingets Europaudvalg

Forslaget har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.