

## **Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse for lægemidlet VALTROPIN (Somatropin)**

### **Resumé**

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet Valtropin, som skal bruges til behandling af børn og voksne med væksthormonmangel samt tilstande hos børn, som er forbundet med utilstrækkelig vækst.

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

### **1. Indledning**

Kommissionens forslag (EU/1/06/335/001(EMEA/H/C/602)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 27. marts 2006.

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 17. april 2006.

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 lægemidler til mennesker 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 der af Kommissionen kan udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet Valtropin, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 25 medlemslande.

### **Kort beskrivelse af lægemidlet**

Valtropin (somatropin) er et nyt humant væksthormon fremstillet ved rekombinant DNA teknologi.

Sammenlignelige produkter har været på markedet i mere end 10 år; her skal blot nævnes Norditropin® fra Novo Nordisk, Genotropin® fra Pfizer og Humatrope® fra Eli Lilly.

Da produktinformationen for Valtropin stort set er identisk med produktinformationen for disse produkter, skal man ikke nærmere beskrive lægemidlet. Indikationsområde, virkning og sikkerhed er velkendt.

Forslaget har især interesse, fordi Valtropin er et af de første lægemidler af typen "biosimilar proteins", som skal godkendes i EU på grundlag af en forkortet dokumentation, som på nogle områder refererer til publicerede såkaldt bibliografiske data for andre væksthormoner. I de kliniske forsøg er referenceproduktet Humatrope®.

Valtropin må kun udleveres efter begrænset recept. I Danmark vil lægemidlet blive begrænset til sygehuse.

## **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

Biologiske proteiner fremstillet ved rekombinant DNA teknologi er meget komplicerede molekyler. Der er derfor almindelig enighed blandt lægemiddeldmyndigheder, producenter og videnskabelige eksperter om, at man ikke kan anvende de samme kriterier med farmakologisk bioækvivalens, som benyttes, når man vurderer kopiprodukter af gængse kemiske lægemidler (Artikel 10(1)a(iii) i Direktiv 2001/83EC).

Det har medført, at lægemidler som insulin, væksthormon, epoietin, interferoner osv. kun kunne markedsføres, hvis ansøgeren indsendte fuld dokumentation for effekt, sikkerhed og kvalitet, uanset at perioden for dataeksklusivitet for længst havde overskredet 10 år.

Et meget tiltrækkende marked for biologiske proteiner har fået en række producenter til at interessere sig for udvikling af sammenlignelige proteiner, og de høje priser for lægemidlerne har i de senere år medført, at de europæiske og amerikanske lægemiddeldmyndigheder er begyndt at udvikle guidelines for kravene til "similar biological medicinal products" (SBMP).

Den innovative industri har fortsat det standpunkt, at for sådanne produkter er "processen lig med produktet" og at ekstrapolationer fra originalprodukter til SBMP ikke kan finde sted.

I den reviderede lovgivning åbnes der med Artikel 10 (4) i Direktiv 2004/27/EC mulighed for, at SBMP kan godkendes med det fornødne supplement af separate prækliniske og kliniske studier. Kravene er med andre ord højere for SBMP end for konventionelle generika. EMEA har derfor sammen med CHMP udviklet en generel guideline for SBMP (CHMP/437/04), som er vedtaget. En række særskilte guidelines vedrørende kvalitet, præklinisk sikkerhed og produktspecifikke emner er under vedtagelse. De klasespecifikke guidelines har koncentreret sig om insulin, væksthormon, epoietin og hæmatopoietiske vækstfaktorer. Det drejer sig om relativt veldefinerede proteiner, som har været på markedet i en årrække.

Et særligt problem ved biologiske proteiner er, at de er immunogene, hvilket betyder, at patienten kan udvikle antistoffer mod lægemidlet. I nogle tilfælde er dette fænomen betydningsløst, i andre tilfælde kan det medføre manglende virkning eller udvikling af bivirkninger. Da selv subtile ændringer i fremstillingsmåde eller opbevaring kan medføre ændringer i molekylstrukturen, betyder det, at f.eks. 2 væksthormoner kan have forskellig virkning og sikkerhed. En afklaring af denne problemstilling kræver særskilte kliniske forsøg.

Valtropin er kun det andet lægemiddel, som skal godkendes iht. de nye retningslinier for SBMP. Som referenceprodukt er anvendt Eli Lillys Humatrope®, som oprindeligt blev godkendt i EU i midten af 1990'erne. Kort fortalt indeholder ansøgningen fuld selvstændig dokumentation for

lægemidlets kvalitet, mens den prækliniske og kliniske dokumentation er forkortet. Klinisk virkning og sikkerhed for Valtropin er fundet sammenlignelig med referenceproduktet. Der er ikke iagttaget højere forekomst af antistoffer med Valtropin end med referenceproduktet.

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

Da man endnu ikke kender den pris, som Valtropin vil blive solgt til, kan man ikke præcist udtale sig om forslaget økonomiske konsekvenser for amtskommunerne. Sandsynligvis vil forslaget bevirke lavere priser på væksthormoner.

Forslaget vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

En vedtagelse af Kommissionens forslag vil ikke kræve dansk lovgivning.

## **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. Regeringens foreløbige generelle holdning**

Regeringen kan støtte forslaget.

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

Forslaget har været behandlet i ekspertudvalget CHMP, som med enstemmighed har kunnet anbefale markedsføringen af det pågældende lægemiddel.

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

Det forventes, at hovedparten af medlemsstaterne kan støtte forslaget.

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

Forslaget har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.