

## **Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsførings-tilladelse på særlige vilkår for lægemidlet Diacomit (stiripentol) til sjældne sygdomme**

### **Resumé**

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet Diacomit. Lægemidlet anvendes sammen med clobazam og valproat som adjuverende behandling af refraktære generaliserede tonisk-kloniske kramper hos børn med svær myoklon epilepsi (SMEI, Dravets syndrom), hvis kramper ikke behandles tilstrækkeligt med clobazam og valproat.

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/1/06/367/001-012 (EMEA/H/C/664) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 23. november 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 14. december 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 sjældne sygdomme afgives først udtalelse af COMP (Committee on Orphan Medicinal Products - Udvalget for Lægemidler til sjældne sygdomme), der afgør, om det pågældende produkt kan få status som et lægemiddel til sjældne sygdomme. Såfremt COMP kan godkende denne status, afgives herefter udtalelse af CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use – Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler). Hvert medlemsland har udpeget 1 medlem til henholdsvis COMP og CHMP.

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 Diacomit, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 25 medlemslande.

### **Kort beskrivelse af lægemidlet**

Diacomit anvendes sammen med clobazam og valproat som adjuverende behandling af refraktære generaliserede tonisk-kloniske kramper hos børn med svær myoklon epilepsi (SMEI, Dravets syndrom), hvis kramper ikke behandles tilstrækkeligt med clobazam og valproat. Dravets syndrom er en af de alvorligste former for epilepsi. Det begynder i barnets første leveår med specielle, eventuelt universelle, krampetilfælde efterfulgt af andre typer kramper samt manglende evne til at koordinere muskelbevægelser (ataksi), muskeltrækninger (myoklonus) og andre bevægelsesabnormiteter (pyramidale). Kramperne kan ikke fuldt ud dæmpes. Sygdommen er overordentlig vanskelig at behandle, og der er en dårlig prognose (sygdomsperspektiver) for patienten. I andet leveår udvikler alle patienter svær mental retardering.

Præparatets virkningsmekanisme er ikke fuldt ud kendt, men kan muligvis forklares ved en direkte krampehæmmende effekt forbundet med et signalstof (GABA) i hjernen, og derudover ved en forstærkning af den effekt andre antiepilepsimidler udøver.

Diacomit findes som kapsler og som pulver til opløsning i vand. Lægemidlet gives som tillægsbehandling (adjuverende) sammen med to andre antiepilepsimidler clobazam og valproat. Almindelige bivirkninger er

appetitløshed, vægttab, søvnløshed, døsigthed, påvirket leverfunktion og et lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni). Der skal udvises forsigtighed, hvis barnet får visse andre typer lægemidler og/eller har nyre- eller leverproblemer. Derudover skal forsigtighedsregler overholdes i forbindelse med indtagelse af visse levnedsmidler. Dosis er sædvanligvis 50 mg pr. kg legemsvægt pr. dag. Lægemidlet findes som kapsler på 250 mg og 500 mg, og som pulver leveret i breve med 250 mg eller 500 mg til opløsning, beregnet på at drikke.

Diacomit må kun udleveres 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**

Behandlingen af børn med svær myoklon epilepsi (Dravets syndrom) er en specialistopgave og foretages af børnelæger med specialviden om nervesystemets sygdomme, som har erfaring i diagnosticering og behandling af børn med epilepsi. Sygdommen er overordentlig sjælden; det anslås, at forekomsten er 0,4 pr.10.000 individer i EU. Da sygdommen som nævnt er yderst vanskelig at behandle, antages det, at indførelsen af Diacomit givet sammen med 2 velkendte antiepilepsimidler vil forbedre behandlingen af denne type epilepsi.

Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at det pågældende lægemiddel 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 Diacomit vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med refraktære generaliserede tonisk-kloniske kramper hos børn med svær myoklon epilepsi (SMEI, Dravets syndrom), hvis kramper ikke behandles tilstrækkeligt med clobazam og valproat, der vil skulle tilbydes behandling med Diacomit, kan man ikke præcist udtale sig om forslagets økonomiske konsekvenser for amtskommunerne.

Diacomits markedsføringstilladelse udstedes på særlige vilkår. Markedsføringstilladelsesindehaveren skal indsende resultater for en yderligere undersøgelse af lægemidlets effekt og sikkerhed, herunder de maksimalt sikre doser, til børn mellem 6 måneder og 15 år (2009), og for et biotilgængeligheds/bioækvivalensstudie hos 24 raske voksne forsøgspersoner til belysning af kapsler over for pulver (2007).

Der er udarbejdet en risikostyringsplan, efter hvilken der skal foregå en særlig tæt overvågning af mave-tarm problemer ved kombination af Diacomit med antiepilepsimidlet valproat. En særlig tæt overvågning af problemer i nervesystemet (neurologiske problemer) med hyppigt anvendte antiepilepsimidler som clobazam skal ligeledes finde sted. Derudover skal der etableres en undersøgelse af patientsikkerheden ved anvendelsen af lægemidlet i EU, herunder specielt med opmærksomhed på psykomotorisk udvikling, dårlig trivsel, mangel på hvide blodlegemer og påvirkning af leverfunktionen.

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 ekspertudvalgene COMP og 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.