

## **Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsførings-tilladelse for lægemidlet INCRELEX til sjældne sygdomme**

### **Resumé**

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse med betingelser til lægemidlet Increlex. Lægemidlet anvendes til langvarig behandling af vækst hos børn og unge med svær primær insulinlignende væksthormon-1 (IGF-1) mangel.

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/1/07/402/001 (EMEA/H/C/704)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 6. juli 2007.

Endvidere foreligger der forslag til kommissionsbeslutning om gennemførelse af betingelser og restriktioner i henhold til artikel 127a i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF, for så vidt angår tilladelse til markedsføring af lægemidlet Increlex.

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 28. juli 2007.

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 Increlex, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 27 medlemslande.

### **Kort beskrivelse af lægemidlet**

Increlex (mecasermin) er en væske indeholdende rekombinant, DNA-udledt, human, insulinlignende væksthormon-1 (IGF-1), fremstillet i *Escherichia coli*.

Increlex er indiceret til langvarig behandling af vækst hos børn og unge, som er meget lave for deres alder, fordi deres krop ikke danner tilstrækkeligt med hormonet IGF-1.

Lægemidlet injiceres i underhuden 2 gange dagligt. Måling af væksthastigheden (cm/år) danner grundlaget for evalueringen af behandlingseffekten. Behandlingen skal tages op til ny overvejelse, hvis patienten ikke har reageret efter et års behandling.

Effekten af Increlex er dosisafhængig. For patienter, som i de kliniske undersøgelser fik doser på mellem 100 og 120 µg/kg to gange dagligt, var den gennemsnitlige væksthastighed ca. 8,7 cm/år i det første år.

Den hyppigste bivirkning ved behandling med Increlex er lavt blodsukker (hypoglykæmi). Desuden ses hyppigt reaktioner på injektionsstedet og

forstørrelse af barnets mandler. Der kan også forekomme forstørrelse af hjertemuskulaturen, forøget væsketryk i hjernen, skævhed af rygsøjlen samt forskydninger i den øvre del af lårbensknoglerne på grund af hurtig vækst.

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept.

Til markedsføringstilladelsen for Increlex er der fastsat en række betingelser eller begrænsninger, som angivet i artikel 127a i direktiv 2001/83/EF, som medlemsstaterne er forpligtede til at implementere nationalt.

### **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**

Behandling med Increlex skal styres af læger med erfaring i diagnosticering og behandling af patienter med vækstforstyrrelser.

Indikationen er begrænset og målgruppen derfor meget lille: Incidensen af svær primær IGF-1 mangel estimeres til at være mindre end 1 ud af 1 mio. indbyggere i den europæiske population.

Der findes ikke andre behandlingstilbud til denne lille patientgruppe, der ikke lider af væksthormonmangel eller har andre medicinske årsager til IGF-1 mangel.

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 Increlex vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med primær IGF-1 mangel, der vil skulle tilbydes behandling med Increlex, kan man ikke præcist udtale sig om forslagets økonomiske konsekvenser for regionerne.

Forslaget vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal, udover at sikre at systemet til lægemiddelovervågning er på plads, sikre at følgende undersøgelser afsluttes inden for en fastsat tidsramme:

- Udvikling og validering af en immunogenicitetsanalyse til bedømmelse af anti-IGF-1 antistoffer (senest 31/12/2007)
- Gennemførelse af en længerevarende sikkerhedsundersøgelse, hvor behandling med Increlex iværksættes i den tidlige barndom og fortsættes til voksenalderen, så man kan undersøge toksicitet på lang sigt samt eventuel forekomst af maligniteter (kræftlidelser) samt andre risici (første midlertidige rapport skal indsendes senest 31. december 2008).

For så vidt angår forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse for lægemidlet Increlex samt forslag til kommissionsbeslutning om gennemførelse af betingelser og restriktioner, som omhandlet i artikel 127a i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF, er der af hensyn til en sikker og virkningsfuld anvendelse af lægemidlet Increlex stilles en række betingelser og restriktioner:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sørge for, at alle læger, der forventes at ordinere Increlex, får udleveret en "informationspakke til læger" som indeholder følgende:

- produktinformation
- Information om Increlex til læger (informationskort, doseringsvejledning og en dosisberegner)
- Informationspakke til patienter

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.