

## **Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse med betingelser for lægemidlet til sjældne sygdomme Tasigna – nilotinib**

### **Resumé**

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet Tasigna – nilotinib. Lægemidlet anvendes til behandling af voksne patienter med kronisk og accelereret Philadelphia-kromosompositiv myeloid leukæmi (CML), som er resistente eller intolerante over for tidligere behandling, inkl. imatinib.

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

### **1. Indledning**

Kommissionens forslag - EU/1/07/422/001-004 (EMEA/H/C/798) - til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 22. oktober 2007. Endvidere foreligger der forslag til beslutning i henhold til artikel 127a i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF, for så vidt angår tilladelse til markedsføring af lægemidlet Tasigna.

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

### **Kort beskrivelse af lægemidlet**

Tasigna er et kræftmiddel af familien tyrosin kinase hæmmere, som skal bruges til behandling af voksne patienter med kronisk myeloid leukæmi (CML) i kronisk og accelereret fase, som er resistente eller intolerante over for tidligere behandling, inklusive imatinib (Glivec®).

Tasigna gives to gange dagligt i form af kapsler og må ikke indtages sammen med mad. Lægemidlet gives under nøje kontrol af hvide blodlegemer og blodplader.

Tasigna har en række interaktioner med andre lægemidler, som fremgår af produktresuméet.

De vigtigste bivirkninger er fald i blodprocent, hvide blodlegemer og blodplader. Herved øges risikoen for infektioner og blødning. Der er set påvirkning af hjerterytmen og hjertesvigt. Tasigna forlænger det såkaldte QT-interval i EKG'et.

Til markedsføringstilladelsen til Tasigna er der fastsat en række betingelser eller begrænsninger som angivet i artikel 127a i Direktiv 2001/83/EC, som medlemsstaterne er forpligtet til at implementere nationalt.

Tasigna må kun udleveres efter begrænset recept; i Danmark vil lægemidlet kun blive udleveret på 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**

CML er en sjælden form for leukæmi, som rammer ca. 90 danskere årligt. Prævalensen skønnes til at være 500-600 patienter. Sygdommen er i den indledende kroniske fase karakteriseret ved en massiv overproduktion af normalt fungerende hvide blodlegemer, ofte betydeligt forstørret milt og varierende grader af anæmi.

CML var den første kræftsygdom, hvor man kunne identificere en specifik genetisk abnormitet, idet to forskere i Philadelphia allerede i 1960 beskrev et abnormt kromosom i blodceller fra patienter med CML; kromosomet fik navn efter byen. I 1973 fandt man, at Philadelphiakromosomet (Ph-1) var resultatet af en translokation mellem kromosom 9 og kromosom 22, og efter at det blev muligt at båndfarve kromosomer, betegnes translokationen  $t(9;22)(q34;q11)$  efter gældende nomenklatur. Resultatet af translokationen bliver en fusion af bcr-genet på kromosom 22 og Abelsongenet (abl) på kromosom 9. Genproduktet er et enzym, en tyrosinkinase. Tyrosinkinaser spiller en væsentlig rolle for ondartede cellers vækst, og denne indsigt har ført til udvikling af en stor klasse af lægemidler, tyrosinkinasehæmmere. Det første lægemiddel, som kunne hæmme bcr-abl tyrosinkinasen, var Glivec® (imatinib). Glivec® blev markedsført i EU den 7. november 2001. Glivec® er en milepæl i lægemiddelhistorien; dels har behandlingen af CML ændret sig radikalt (se nedenfor), dels var Glivec® det første medlem af en helt ny lægemiddelklasse til kræftsygdomme.

Indtil midten af 1980'erne var prognosen for CML næsten uændret; mild kemo-terapi kunne holde patienterne symptomfri i ca. 4 år, hvorefter sygdommen transformerede til en dødeligt forløbende akut leukæmi, en såkaldt blastkrise. Et mindretal (ca. 10 -15 pct.) af patienterne havde god virkning af lægemidlet interferon-alfa (markedsført i 1985), som kan undertrykke Philadelphiakromosomet. Eneste kurative behandlingsmulighed var en allogen knoglemarvstransplantati-

on fra en beslægtet eller vævstypeforligelig donor. Sidstnævnte procedure er forbundet med høj sygelighed og dødelighed.

Glivec® har helt ændret situationen; et forhold som bl.a. kan dokumenteres ved, at antallet af knoglemarvstransplantationer på patienter med CML udført på Rigshospitalet er faldet til ganske få tilfælde årligt. Desværre er Glivec® ikke i stand til at kurere CML, om end levetiden forlænges. En forklaring er, at udvikling af resistens sker med en hyppighed på 4-5 pct. per behandlingsår. Man har nu mulighed for at måle de mutationer, som er baggrunden for resistens, og Tasigna® (nilotinib) er netop udviklet til at virke på Glivec-resistente celler. Det skal nævnes, at lægemidlet Sprycel® (dasatinib) med omtrent samme indikation blev godkendt sidst i 2006.

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

Forslaget vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

På baggrund af forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse med betingelser for lægemidlet Tasigna, omhandlet i artikel 127a i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF, er det af hensyn til en sikker og virkningsfuld anvendelse af lægemidlet en betingelse for markedsføringstilladelse, at indehaveren af markedsføringstilladelsen inden lancering sikrer, at alle læger, som forventes at udskrive Tasigna, er forsynet med en sundhedspersonale-informationspakke indeholdende undervisningsbrochure, produktresumé (SPC), indlægsseddel og mærkning. De væsentligste elementer i undervisningsbrochuren er information om de kardiovaskulære risici, der er forbundet med anvendelsen af lægemidlet, lægemiddelinteraktioner, der skal tages i betragtning, samt betydningen af fødeindtagelse på lægemidlets optagelse fra tarmen.

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.