

## **Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsførings-tilladelse på særlige vilkår for lægemidlet Tyverb – lapatinib**

### **Resumé**

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse på særlige vilkår til lægemidlet Tyverb – lapatinib.

Tyverb skal anvendes i kombination med lægemidlet capecitabin til behandling af patienter med avanceret eller metastatisk brystcancer, hvis tumorer har overekspression af ErbB2 (HER2). Patienterne skal have progredierende sygdom efter tidligere behandling med anthracyclin, taxan og trastuzumab. Trastuzumab skal være givet tidligere for metastatisk sygdom.

Der er til markedsføringstilladelsen knyttet en række betingelser og særlige forpligtelser, som fremgår af punkt B+C i Bilag 2 til forslaget.

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/1/07/440/001-002 (EMEA/H/C/795) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 1. februar 2008.

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 22. februar 2008.

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 CHMP. Hvert medlemsland har udpeget 1 medlem til 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 på særlige vilkår til lægemidlet Tyverb, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 27 medlemslande.

### **Kort beskrivelse af lægemidlet**

Tyverb (lapatinib) tilhører klassen proteinkinase-hæmmere og har virkning på både EGFR- (ErbB1) og ErbB2- (HER2) receptorer.

Effekten og sikkerheden ved lapatinib i kombination med capecitabin til brystcancerpatienter med god performance status blev evalueret i et randomiseret fase III-forsøg, hvor i alt 400 patienter enten fik capecitabin + lapatinib eller capecitabin alene. Patienterne havde lokalt fremskreden eller metastatisk brystcancer med overekspression af ErbB2- (HER2-), som progredierede efter tidligere behandling, der omfattede taxan, antracyclin og trastuzumab (Herceptin).

Det primære endepunkt for lægemidlets virkning var tid til progression (TTP). Forsøget blev standset på baggrund af resultaterne af en planlagt interimanalyse, der viste en forbedring i TTP hos de patienter, der fik lapatinib plus capecitabin (median TTP 24 uger versus 18,3 uger). Derimod var der ingen overlevelsesfordel, sandsynligvis fordi alle patienter, efter at resultatet af interimanalysen forelå, blev krydset over til den mere effektive to-stofs behandling. Denne relativt beskedne forlængelse af TTP på knap 6 uger viser effekt af lapatinib, mens det ikke er muligt at vurdere lægemidlets levetidsforbedrende virkning på en fuldstændig måde. Generelt er der dog en positiv korrelation mellem TTP og samlet overlevelse ved sygdommen brystcancer.

Lapatinib indtages som andre proteinkinase-hæmmere i form af tabletter. Den normale dosis er 5 tabletter en gang dagligt.

De mest almindelige bivirkninger under behandling med lapatinib plus capecitabin var diarre, kvalme og opkastning eller dermatologiske (palmo-plantar erytrodysæstesi (PPE) samt udslett). PPE må tilskrives capecitabin. Mere alvorligt er en påvirkning af hjertets pumpefunktion, som ses hos ca. 1 pct. af de patienter, der har fået lapatinib, og var asymptomatisk i mere end 90 pct. af tilfældene.

Et flertal i CHMP kunne anbefale en betinget godkendelse af Tyverb, hvilket betyder, at der afventes yderligere dokumentation. Det europæiske lægemiddelagentur (EMA) vil vurdere ny information om produktet hvert år, og produktinformationen vil om nødvendigt blive opdateret.

Tyverb 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**

Brystcancer er i Danmark den hyppigste kræftsygdom hos kvinder (ca. 4.000 tilfælde årligt). 20-25 pct. af patienterne med brystcancer udtrykker HER2 på deres tumorceller. HER2 ekspression er forbundet med en dårligere prognose. Et monoklonalt antistof rettet mod HER2, Herceptin (trastuzumab), blev godkendt i EU i august 2000. Tillæg af trastuzumab til vanlig kemoterapi medfører forlænget overlevelse. Med tiden udvikler de fleste patienter resistens, og da trastuzumab ikke passerer blod-hjernebarrieren, beskytter antistoffet ikke mod hjernemetastaser.

Lapatinib har samme angrebspunkt som Herceptin, men hæmmer desuden også EGFR- (ErbB1) og synes at have aktivitet hos kvinder, der allerede har været eksponeret for trastuzumab. Desværre lider det kliniske udviklingsprogram af en række svagheder, idet der ikke foreligger dokumentation for en forbedring af overlevelsen. Et flertal i CHMP kunne derfor kun anbefale en betinget godkendelse af Tyverb, hvilket betyder, at der afventes yderligere dokumentation. Det europæiske lægemiddelagentur (EMA) vil vurdere ny information om produktet hvert år, og produktinformationen vil om nødvendigt blive opdateret.

Lapatinib kan meget vel på længere sigt blive et gennembrud i behandlingen af HER2-positiv brystcancer. En indlysende fordel er den perorale administration sammenlignet med intravenøs infusion af

trastuzumab og det forhold, at det relativt lille molekyle passerer blod-hjerne barrieren.

Forslaget indebærer nedenstående særlige forpligtelser, som skal opfyldes af indehaveren af markedsføringstilladelsen, som inden for en fastsat tidsramme skal afslutte sine undersøgelser i henhold til nedennævnte oversigt. Resultaterne af disse undersøgelser vil danne grundlaget for den årlige revurdering af risk/benefit-forholdet.

#### *Kliniske aspekter*

1. At udføre og indsende opdaterede analyser for overlevelsesdata fra forsøg EGF100151. Tidspunkt for data cut-off er august 2008, og resultaterne fra analyserne skal indsendes i december 2008.
2. At udføre et randomiseret, kontrolleret klinisk fase III-forsøg for at undersøge forekomsten af hjernemetastaser ved tidspunktet for recidiv hos personer i behandling med lapatinib sammenlignet med en passende kontrolgruppe i behandling med trastuzumab. Forsøgets protokol skal afsluttes og indsendes til EMEA i juli 2008. Den endelige forsøgsrapport skal indsendes i maj 2013.

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 Tyverb vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med HER2 positiv brystcancer, der vil skulle tilbydes behandling med Tyverb, kan man ikke præcist udtale sig om forslagens økonomiske konsekvenser for regionerne. En realistisk medicinudgift er 20.000 kr. per måned per patient.

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 stemmetallet 18-13 har kunnet anbefale markedsføringen af det pågældende lægemiddel. Det danske medlem stemte for en positiv udtalelse.

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.