

Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om tilladelse under særlige omstændigheder til markedsføring af det humanmedicinske lægemiddel til sjældne sygdomme "Ceplene - Histamin dihydroklorid"

Resumé

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet Ceplene – histamin dihydroklorid.

Ceplene skal bruges til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med akut myeloid leukæmi (AML) i første remission, som er i behandling med interleukin-2 (IL-2).

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/1/08/477/001 (EMEA/H/C/796) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 8. september 2008.

Forslaget har som retsgrundlag artikel 4, stk. 1, og 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 29. september 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 nerverelidelser, 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 medlemsstat 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 Ceplene, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 27 medlemsstater.

Kort beskrivelse af lægemidlet

Ceplene indgår i en kombineret immunterapi med interleukin-2, som indledes, når patienten med AML har opnået komplet remission med konventionel kemoterapi. Immunterapien sigter mod at udrydde eventuelt resterende leukæmiceller og dermed forebygge tilbagefald.

Lægemidlet indgives som en subkutan injektion to gange dagligt i 21 dage, herefter holdes pause i 3 uger, hvorefter en ny 21-dages cyklus indledes. Der gives i alt 10 behandlingsserier, fra og med behandlingsserie 4 er pausen på 6 uger.

Immunterapien er undersøgt i et kontrolleret fase III forsøg omfattende 261 patienter med AML i første remission. Den gennemsnitlige varighed af leukæmifri overlevelse øgedes fra 291 dage (9,7 måneder) til 450 dage (15 måneder) efter Ceplene/IL-2 i forhold til ingen vedligeholdelsesbehandling. Denne forskel er statistisk signifikant. Andelen af patienter, som forblev leukæmifri i 3 år efter behandling med Ceplene/IL-2, var 40 pct. mod 26 pct. af de patienter, som ikke fik denne behandling.

Interleukin-2 bevirker en række bivirkninger, som vil dominere toksiciteten af immunterapien, mens Ceplene især bidrager med blodtryksfald og hovedpine. Produktinformationen indeholder en detaljeret vejledning vedrørende justering af dosis i forhold til bivirkninger.

Ceplene 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

Akut myeloid leukæmi (AML) er en relativt sjælden kræftsygdom, der opstår i knoglemarvens bloddannende celler. Sygdommen rammer især voksne patienter. I Danmark optræder ca. 250 nye tilfælde årligt. Patienten med AML kan ikke danne normale blodceller, og tilstanden er derfor præget af blødmangel, øget risiko for ofte livstruende infektioner og øget risiko for alvorlige blødninger. Ubehandlet har sygdommen en yderst dårlig prognose med en overlevelse på få måneder fra diagnosetidspunktet. Med kemoterapi er levetiden ca. 12 måneder, dog med betydelig variation afhængig af alder og diverse prognostiske faktorer.

Behandlingen er intensiv kemoterapi og i nogle tilfælde knoglemarvstransplantation. Hovedparten af patienterne er dog for gamle til at tåle sidstnævnte procedure, som også forudsætter, at der er en vævstypetillægs donor til rådighed. Med intensiv kemoterapi vil 60-70 pct. af patienterne opnå komplet remission. Desværre vil de fleste patienter atter få tilbagefald, og prognosen er herefter yderst dårlig, medmindre patienten bliver knoglemarvstransplanteret.

Kemoterapien af AML har udviklet sig siden slutningen af 1960'erne, men grundlæggende er der ikke sket fremskridt på dette område de seneste 20-25 år.

Man har forsøgt at supplere kemoterapien med forskellige former for immunstimulerende terapi, herunder interleukin-2 (IL2). Resultaterne har været særdeles skuffende. Kombinationen af IL2 og Ceplene synes at være en undtagelse i den henseende. CHMP har vurderet ansøgningen to gange, den første vurdering resulterede i en negativ udtalelse, men efter at have konsulteret en række eksterne europæiske hæmatologer mente et flertal af medlemmerne, at grundlaget for en godkendelse var til stede. Et mindretal mente, at én kontrolleret undersøgelse med et overraskende positivt resultat og et usikkert rationale for kombinationsbehandlingen var et utilstrækkeligt grundlag. Behovet for ny og bedre medicinsk behandling af AML er meget stort jf. de små terapeutiske fremskridt i de seneste mange år. Godkendelsen af Ceplene skal også ses i det perspektiv, ikke mindst da behandlingen er relativt atoksisk.

Ceplene er godkendt under "særlige omstændigheder". Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fyldestgørende oplysninger om lægemidlet, da sygdommen AML er sjælden. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vil hvert år gennemgå alle nye oplysninger, der måtte blive til rådighed, og vil ajourføre produktresuméet, når der bliver behov for det.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for en fastsatte tidsramme afslutte undersøgelser, som fremgår af Bilag II.C til forslaget. Resultaterne af

undersøgelserne vil danne grundlaget for den årlige revurdering af risk/benefit-forholdet.

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

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 COMP samt ekspertudvalget CHMP, som med stemmerne 19 mod 13 har kunnet anbefale markedsføringen af det pågældende lægemiddel (se afsnit 5). Det danske medlem stemte for anbefalingen.

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.