

# **Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse på særlige vilkår for lægemidlet INTELENCE - etravirine**

## **Resumé**

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet Intelence (etravirine).

Intelence skal bruges i kombination med en boosted proteasehæmmer og andre anti-retrovirale lægemidler til behandling af infektion med humant immundefektvirus type 1 (HIV-1) hos voksne patienter, der tidligere har fået anden antiretroviral terapi.

En vedtagelse af forslaget vil indebære behandlingsmæssige fordele, og i den sammenhæng udgør forslaget en forbedring af sundhedsbeskyttelsesniveauet i Danmark.

## **1. Indledning**

Kommissionens forslag EU/1/08/468/001 (EMEA/H/C/900) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 25. juli 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 15. august 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. Ved ansøgninger om godkendelse af lægemidler til mennesker afgives udtalelse af CHMP (Committee for Medicinal Products for

Human Use – Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler). Hvert medlemsland har udpeget 1 medlem til dette udvalg.

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

### **Kort beskrivelse af lægemidlet**

Intelence (etravirine) er et nyt lægemiddel af klassen non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTI), som skal bruges i kombination med en såkaldt boosted proteasehæmmer (en lille dosis ritonavir øger den farmakologiske virkning af andre proteasehæmmere) og andre antiretrovirale lægemidler til behandling af infektion med humant immundefektvirus type 1 (HIV-1) hos voksne patienter, der tidligere har fået anden antiretroviral terapi.

Lægemidlet indtages som tabletter to gange dagligt i kombination med andre antiretrovirale midler. Behandlingen er en specialistopgave, idet en række advarsler, særlige forsigtighedsregler og lægemiddelinteraktioner i forbindelse med etravirine (fremgår af produktinformationen) og et kendskab til resistensmønstre hos HIV-1 er forudsætninger for en virkningsfuld og sikker behandling.

Hududslæt er den hyppigste bivirkning under behandling med etravirine. Andre bivirkninger kan ikke med sikkerhed tilskrives etravirine, idet disse bivirkninger er generelle under behandling med andre antiretrovirale lægemidler.

Sikkerhedsvurderingen hviler på et begrænset antal patienter. Der afventes yderligere evidens for lægemidlets virkning og sikkerhed (se under punkt 5).

Intelence 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

Behandling af HIV-1 infektion har siden 1996 undergået en revolution med hensyn til forbedring af sygelighed og dødelighed. På den 11. internationale AIDS kongres i Vancouver 1996 blev de første behandlingsresultater med proteasehæmmere (PI) præsenteret. Det var starten på HAART (highly active antiretroviral therapy), og siden har de europæiske lægemiddelmyndigheder godkendt en lang række antiretrovirale lægemidler.

Trods de massive terapeutiske fremskridt medfører behandlingen af HIV-1 infektion en række medicinske problemer, dels bivirkninger i form af forstyrrelser i fedtstofskiftet, gastrointestinale symptomer, leverpåvirkning, allergiske reaktioner, nyresten m.fl., dels udvikling af retroviral resistens, som kan nødvendiggøre skift af behandling. Monitring af viral resistens i forløbet er en vigtig forudsætning for en vellykket terapi. Endelig har stort set alle antiretrovirale lægemidler en mængde interaktioner med andre lægemidler, som komplicerer behandlingen. Siden 2001-02 har man udnyttet en af disse interaktioner til at øge effekten af andre proteasehæmmere, reducere det ofte betragtelige daglige tabletindtag samt at reducere risikoen for resistensudvikling, idet samtidig indgift af en lille dosis af proteasehæmmeren ritonavir (100 mg x 2 dagligt) har de nævnte virkninger i kombination med fx lopinavir, saquinavir, indinavir og amprenavir.

Etravirine er den nyeste substans af klassen non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTI), hvor der allerede findes flere godkendte lignende substanser, fx efavirenz, nevirapine og delavirdine. Lægemidlet er undersøgt hos voksne med HIV-1 infektion, hvor virus udviste resistens over for andre NNRTI og PI. Etravirine blev lagt til en baggrundsterapi af ritonavir boosted darunavir i kombination med enten tenofovir eller adefovir og i nogle tilfælde også enfuvirtid. Tillæg af etravirine bevirkede et tilfredsstillende virologisk respons hos ca. 75 pct. af patienterne sammenlignet med 53 pct. i placebogruppen. Forskellen er statistisk signifikant, men der er endnu ikke påvist virkning på dødelighed eller optræden af AIDS-definerende hændelser.

Intelence er godkendt på særlige vilkår. Det betyder, at der afventes yderligere evidens for lægemidlets virkning og sikkerhed. Studier, som undersøger denne effekt, er i gang i øjeblikket. Det europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vurderer hvert år ny information vedrørende produktet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

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 Intelence vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med HIV-1 infektion der vil skulle tilbydes

behandling med Intelence, kan man ikke præcist udtale sig om forslaget 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 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.