

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

### **Resumé**

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse på særlige vilkår til lægemidlet Isentress - raltegravir. Lægemidlet anvendes i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af human immundefekt virus (HIV-1) infektion hos behandlingserfarne voksne.

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

På baggrund af sikkerhedsprofilen for Isentress - raltegravir vedrørende indikationen forpligter indehaveren af markedsføringstilladelsen sig til udover almindelig rutinemæssig bivirkningsovervågning at følge op på en række kendte/potentielle behandlingsrelaterede risici.

### **1. Indledning**

Kommissionens forslag (EU/1/07/436/001/002 (EMEA/H/C/860)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 3. december 2007.

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 foranden for forskriftskomiteén i hænde senest den 17. december 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 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 på særlige vilkår til lægemidlet Isentress - raltegravir, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 27 medlemslande.

### **Kort beskrivelse af lægemidlet**

Isentress - raltegravir er, i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, indiceret til behandling af human immundefekt virus (HIV-1) infektion hos behandlingserfarne voksne patienter med evidens for HIV-1-replikation på trods af igangværende antiretroviral behandling.

Human immundefekt virus (HIV) kan forårsage erhvervet immundefekt syndrom (AIDS). Infektionen er kronisk, og en smittet person vil have virus i kroppen resten af sit liv. Visse befolkningsgrupper har særlig høj forekomst. I Danmark er forekomsten størst blandt mænd, der har sex med mænd samt blandt stiknarkomaner.

Isentress - raltegravir virker ved at hæmme enzymet HIV-integrase, der produceres af virus. Enzymet er nødvendigt for, at virus kan formere sig i kroppens celler. Når Isentress – raltegravir tages sammen med anden antiviral medicin, kan det nedsætte mængden af HIV i blodet og øge antallet af CD4-celler (hvide blodlegemer, der spiller en vigtig rolle i bekæmpelse af infektioner). Reduktion af HIV-mængden i blodet kan forbedre funktionen af immunforsvaret og dermed kroppens evne til at bekæmpe infektioner. Isentress - raltegravir helbreder ikke HIV-infektion.

Isentress - raltegravir gives som tabletter to gange dagligt.

De hyppigste bivirkninger ved behandling med Isentress - raltegravir er svimmelhed, mavesmerter, luft i maven, forstoppelse, kløe, ændret fedtfordeling på krop og i ansigt, kraftig svedtendens, ledsmerter, træthed og svaghed. Sjældne, men alvorlige bivirkninger er hjertetilfælde, lavt antal røde og hvide blodlegemer, betændelse i maveslimhinden og opkastninger, nyresygdom, muskelsmerter og -kramper, forhøjet niveau af triglycerider (fedtsyrer) i blodet, herpesinfektion, allergisk reaktion samt leverbetændelse.

Isentress - raltegravir må kun udleveres efter begrænset recept.

### **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**

Ca. 0,1 pct. af den danske befolkning er smittet med HIV. I 2006 blev der i Danmark anmeldt 245 nypåviste tilfælde af HIV-infektion.

En lang række antivirale stoffer kan hæmme formeringen af HIV hos mennesker og dermed forsinke udviklingen af AIDS. I dag anvendes en kombination af tre eller flere antivirale midler med forskellige angrebepunkter mod HIV-virus. Problemerne med behandlingen er dels, at virus efterhånden udvikler resistens mod de forskellige midler, dels bivirkningerne, der kan blive alvorlige. Der er derfor et behov for at udvikle ny effektiv medicinsk behandling.

Grundlaget for den godkendte indikation for Isentress – raltegravir er 24 ugers effekt- og sikkerhedsdata fra to igangværende kontrollerede kliniske forsøg. I disse sammenlignes Isentress - raltegravir med bedste understøttende behandling på HIV-inficerede patienter over 16 år med dokumenteret resistens over for mindst et lægemiddel i hver af de på nuværende tidspunkt tilgængelige tre klasser af antiretroviral terapi. Under dette behandlingsregime fandt man, at Isentress - raltegravir vedvarende gennem 24 uger kunne undertrykke HIV-formeringen (replikation).

Behandling med Isentress - raltegravir bør initieres af en læge med erfaring i behandling af HIV-infektion, men er ellers ikke en specialisopgave.

Lægemidlet er godkendt på særlige vilkår. Det betyder, at der afventes yderligere evidens for lægemidlets virkning. Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at forsyne det europæiske lægemiddelagentur (EMA) med 48-ugers effekt- og sikkerhedsdata fra de to igangværende fase III-undersøgelser. Undersøgelsesrapporten skal

indsendes inden den 31. marts 2008. Produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

Sikkerhedsprofilen for Isentress – raltegravir vedrørende indikationen forpligter indehaveren af markedsføringstilladelsen til udover almindelig rutinemæssig bivirkningsovervågning at følge op på følgende kendte/potentielle behandlingsrelaterede risici: Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), behandlingsresistens over for Isentress – raltegravir, udvikling af cancertilstande, alvorlige eksemtilstande, leverbetændelse, ændret fedtfordeling, stigning i muskelenzymer kombineret med muskelsmerter og/eller -svaghed.

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 Isentress - raltegravir vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med HIV-infektion, der vil skulle tilbydes behandling med Isentress - raltegravir, 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 CHMP, som med enstemmighed har kunnet anbefale markedsføringen under betingede omstændigheder 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.