

## **Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse med betingelser for lægemidlet "STELARA - ustekinumab"**

### **Resumé**

Stelara skal bruges til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, der ikke har responderet på, har en kontraindikation mod eller er intolerante over for andre systemiske behandlinger, herunder ciclosporin, methotrexat og PUVA. Anvendelsesområdet er dermed i overensstemmelse med de tidligere godkendte for andre biologiske lægemidler til psoriasis.

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

### **1. Indledning**

Kommissionens forslag EU/1/08/494/001-002 (EMEA/H/C/958) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 18. december 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.

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 Stelara.

Forslagene behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslagene skal være foranden for forskriftskomiteén i hænde senest den 8. januar 2009.

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 ansøgning om godkendelse af lægemidler til mennesker afgives udtalelsen af CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use – Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler). Hver medlemsstat 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. Forslagenes formål og indhold**

Vedtagelse af Kommissionens forslag til beslutning indebærer, at der af Kommissionen kan udstedes en markedsføringstilladelse med betingelser til lægemidlet Stelara, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 27 medlemsstater.

### **Kort beskrivelse af lægemidlet**

Stelara (ustekinumab) er et komplet humant monoklonalt IgG1 $\kappa$ -antistof, der binder sig med høj affinitet og specificitet til p40-proteinunderenheden af de humane cytokiner IL-12 og IL-23. Herved forhindres cytokinernes binding til overfladen af immunceller. En abnorm regulering af IL-12 og IL-23 ses ved immunmedierede sygdomme som psoriasis. Stelara har dermed en helt ny virkningsmekanisme sammenlignet med andre godkendte biologiske lægemidler til psoriasis.

Lægemidlet indgives subkutant, hvor de 2 første injektioner gives med 4 ugers interval, herefter hver 12. uge. Det skal overvejes at seponere behandlingen hos patienter, der ikke har responderet i løbet 28 ugers behandling.

I 2 placebo kontrollerede registreringsforsøg omfattende hhv. 766 og 1230 patienter med moderat til svær plaque-psoriasis som havde udvist enten manglende respons, var intolerante over for eller havde en kontraindikation mod anden systemisk behandling, opnåede 65-70 pct. respons defineret ved en forbedring af PASI-scoren (Psoriasis Area and Severity Index) på mindst 75 pct. i forhold til udgangspunktet. Den virkning kunne vedligeholdes indtil behandlingsophør i de 2 kliniske forsøg hhv. efter 76 og 52 uger.

Ustekinumab øger risikoen for alvorlige infektioner samt reaktivering af latente infektioner. Desuden er der som for andre lægemidler, der påvirker immunsystemet, en øget risiko for udvikling af visse kræftsygdomme, især lymfeknudekræft og hudkræft.

Til markedsføringstilladelsen for Stelara er der fastsat en række betingelser eller begrænsninger som angivet i artikel 127a i Direktiv 2001/83/EF, som medlemsstaterne er forpligtet til at implementere nationalt (se punkt 5).

Stelara 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 forslagene.

### **5. Forslagenes konsekvenser for Danmark**

Psoriasis er en hyppig kronisk hudsygdom. Det skønnes, at ca. 15.000 danskere lider af sygdommen. Heldigvis kan langt de fleste patienter nøjes med lokalbehandling med cremer og lysbehandling. Sidstnævnte kan enten bestå i behandling med ultraviolet lys alene eller i sværere tilfælde i kombination med psoralener, såkaldt PUVA-behandling.

Hos ca. 10-15 pct. af patienterne er sygdommen mere alvorlig og systemisk behandling er derfor nødvendig. Disse lægemidler gives i tableform og omfatter Acitretin-vitaminsyre (retinoider), psoralener (PUVA), methotrexat, eller cyclosporin-A. Alle har deres begrænsninger pga. bivirkninger og i flere tilfælde en grænse for hvor lang tid, man kan anvende lægemidlet på en sikker måde.

I de senere år er der markedsført en række såkaldt biologiske lægemidler, som kan bruges til patienter med de sværeste former for psoriasis og psoriasisgigt. Her skal nævnes TNF-alfa hæmmere som fx. infliximab, etanercept, adalimumab samt lægemidlet efalizumab.

Stelara (ustekinumab) er et nyt biologisk lægemiddel med en ny virkningsmekanisme, som har vist sig effektivt til patienter med moderat til svær plaquepsoriasis. En svaghed ved de data, der har ført til godkendelse, er fravær af sammenlignende undersøgelser mht. virkning og sikkerhed over for andre kendte biologiske lægemidler. Det er derfor vanskeligt at udtale sig om lægemidlets placering i behandlingen af patienter med psoriasis på nuværende tidspunkt. Pga. manglen på sammenlignende undersøgelser over for anden kendt behandling, at lægemidlet har en helt ny virkningsmekanisme samt en øget risiko for infektioner og reaktivering af latente infektioner, vil Lægemiddelstyrelsen indtil videre begrænse anvendelsen til sygehuse. Flere af de hidtil godkendte biologiske lægemidler kan anvendes i speciallægepraksis.

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 forslagene en bedring af sundhedsbeskyttelsen.

Da man endnu ikke kender den pris, som Stelara vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med psoriasis, der vil skulle

tilbydes behandling med Stelara, kan man ikke præcist udtale sig om forslagenes økonomiske konsekvenser for regionerne.

Forslagene vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

På baggrund af forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse for lægemidlet Stelara, 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 markedsføringstilladelsen, at de kompetente nationale myndigheder sikrer sig, at alle betingelser eller begrænsninger med hensyn til en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet beskrevet nedenfor implementeres:

Indehaverne af markedsføringstilladelsen (MAH) skal sikre sig, at alt sundhedspersonale, som er kvalificerede til at udskrive/anvende Stelara, ved lancering bliver forsynet med undervisningsmateriale, som indeholder følgende:

*Uddannelsesprogram for sundhedspersonale med fokus på:*

- Lokal vejledning i TB-screening (se Risk Management Plan (RMP)).
- Undervisningsmaterialet om de potentielle risici
  - Alvorlige infektioner, inklusive salmonella, TB og non-tuberkuløse mykobakterieinfektioner
  - Maligne sygdomme

*Patientinformations-pakke med fokus på:*

- Potentielle risici/bivirkninger som beskrevet i patientfolderen.
- Alvorlige infektioner, inklusiv salmonellainfektioner, TB og non-tuberkuløse mycobakterieinfektioner.
- Maligne sygdomme
- Passende teknikker til selvadministration af ustekinumab.

Desuden gælder en række andre betingelser for markedsføringstilladelsen, herunder krav om at indehaveren af tilladelsen gennemfører en række forsøg og andre aktiviteter til overvågning af lægemidlets sikkerhed.

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 forslagene.

### **8. Generelle forventninger til andre landes holdninger**

Forslagene har været behandlet i ekspertudvalget CHMP, som med enstemmighed har kunnet anbefale markedsføringen af det pågældende lægemiddel.

Forslagene har ikke været drøftet i EU-regi efter behandlingen i CHMP, hvorfor forhandlingssituationen er uafklaret.

Det forventes, at hovedparten af medlemsstaterne kan støtte forslagene.

### **9. Tidligere forelæggelse for Folketingets Europaudvalg**

Forslagene har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.