

## **Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse for lægemidlet Kuvan - sapropterin dihydrochloride til sjældne sygdomme**

### **Resumé**

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet Kuvan - sapropterin dihydrochloride. Lægemidlet anvendes til behandling af hyperfenylalaninæmi (HPA) hos voksne og pædiatriske (børn) patienter fra 4 år og op efter med fenyktonuri (PKU) og tetrahydrobiopterin (BH4) mangel, som har vist at respondere på behandling.

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/1/08/481/001-003 (EMA/H/C/943)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 5. november 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 26. november 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 immunforvarssygdomme, 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 sjældne sygdomme afgives først udtalelse af COMP (Committee for 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 medlemsland 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 Kuvan, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 27 medlemsstater.

### **Kort beskrivelse af lægemidlet**

Kuvan anvendes til behandling af hyperfenylalaninæmi (HPA) hos voksne og pædiatriske patienter fra 4 år og op efter med fenylketonuri (PKU) og tetrahydrobiopterin (BH4) mangel, som har vist at respondere på behandling.

PKU, der også hedder Føllings sygdom eller phenylketonuri, er én blandt mange sygdomme, som opstår som følge af defekter i nedbrydningsvejene for aminosyrer. Aminosyrer er de byggesten, der indgår i proteiner. PKU opstår som følge af en defekt i enzymet fenylalanin hydroxylase, der omdanner aminosyren fenylalanin til aminosyren tyrosin. Tilstedeværelsen af tetrahydrobiopterin (BH4) er nødvendig for, at denne proces kan forløbe. Tilstanden kan derfor også forårsages af BH4 mangel. En defekt i fenylalanin hydroxylase fører til ophobning af fenylalanin i blodet. Ubehandlet fører dette til hjerneskade i form af mental retardering og epilepsi. Behandling skal iværksættes umiddelbart efter fødslen. PKU og BH4 mangel behandles gennem diætbehandling, hvor indtaget af fenylalanin begrænses.

Kuvan er en kunstig kopi af tetrahydrobiopterin (BH4). Ved at erstatte det BH4, som kroppen ikke selv kan danne, mindsker Kuvan det skadelige overskud af fenylalanin i blodet.

Før en endelig Kuvan-behandling iværksættes, skal patienten først testes for, om denne responderer på en sådan behandling. Da HPA, hvad enten det er forårsaget af PKU eller af BH4 mangel, er en kronisk tilstand, er Kuvan beregnet til langtidsbehandling, når behandlingsrespons er påvist.

De hyppigste bivirkninger observeret under Kuvan-behandling var: Hovedpine, tilstoppet næse, løbenæse, ondt i halsen, hoste, diarre, opkastning, mavesmerter samt for lavt indhold af fenylalanin i blodet.

Kuvan er ikke nærmere undersøgt i pædiatriske patienter under 4 år, i patienter over 65 år og i patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Der bør udvises forsigtighed ved ordination til disse patientgrupper.

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **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**

Der fødes hvert år seks til syv børn med PKU (1 per 10-12.000 fødsler) i Danmark, men hyppigheden er meget forskellig fra land til land.

For patienter, der har vist behandlingsrespons på Kuvan-behandling, mindskes risikoen for at udvikle hjerneskade. Herudover gør Kuvan det muligt at øge fenylalanin-indholdet i kosten. Diætbehandling kan være meget svært at acceptere for børn, hvilket mindsker behandlings-compliance. Manglende behandling eller suboptimal behandling øger risikoen for hjerneskade.

Behandling med Kuvan skal initieres og overvåges af læger med erfaring i behandling af PKU og BH4-mangel.

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 forslaget en bedring af sundhedsbeskyttelsen.

Da man endnu ikke kender den pris, som Kuvan vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med hyperfenylalaninæmi der vil skulle tilbydes behandling med Kuvan, 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 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 Folket