

## **Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse med betingelser for lægemidlet Opgenra - eptotermin alfa**

### **Resumé**

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet Opgenra - eptotermin alfa.

Lægemidlet anvendes til behandling af voksne patienter med forskydning af rygraden (spondylolisthese) i tilfælde, hvor behandling med knogle transplanteret fra hoften (autograft) er mislykket eller ikke bør anvendes.

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/1/08/489/001 (EMEA/H/C/819)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 22. januar 2009.

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 beslutning i henhold til artikel 127a i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF, for så vidt angår tilladelse til markedsføring af lægemidlet Opgenra.

Forslagene behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslagene skal være foranden for forskriftskomiteén i hænde senest den 12. februar 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 ansøgninger om godkendelse af lægemidler til mennesker afgives udtalelse 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. Forslagets formål og indhold**

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

### **Kort beskrivelse af lægemidlet Opgenra**

Opgenra anvendes til behandling af voksne patienter med forskydning af ryggraden (spondylolisthese) i tilfælde, hvor behandling med knogletransplanteret fra patientens hofte (autograft) er mislykket eller ikke bør anvendes.

Spondylolistese er en tilstand, der er karakteriseret ved en fremadglidning af en ryghvirvel i den nederste del af rygsøjlen i forhold til ryghvirvlen, der ligger nedenfor. Spondylolistese skyldes en nedbrydning af de små led og disci i den nederste del af rygsøjlen som følge af mange års over- og/eller forkert belastning. Spondylolistese kan medføre svære rygsmertter samt symptomer som følge af tryk på den nerverod, der træder ud af rygsøjlen svarende til det segment, hvor spondylolistesen foreligger. Tryk på en nerverod kan medføre gener i benet i form af smerter, føleforstyrrelser og lammelse af muskelgrupper.

Behandlingen afhænger af sværhedsgraden af symptomer. Initialt forsøges konservativ behandling med smertestillende medicin og fysioterapi. Hvis smerter og neurologiske symptomer (føleforstyrrelser og lammelser) ikke responderer tilstrækkeligt på konservativ behandling, er behandlingen sædvanligvis operation i form af fusion af rygsøjlen (sammenføjning af en del af rygsøjlen) og dekompression (fjernelse af knoglevæv, så der gives plads til nerveroden). Under den rekonstruerende operation er det oftest nødvendigt at transplantere knogle for at opnå tilfredsstillende knogleheling.

Opgenra er en type medicin, der kaldes knoglemorfogenetisk protein (BMP). Denne gruppe lægemidler får nyt knoglevæv til at vokse på det sted, hvor kirurgen har placeret (implanteret) lægemidlet. Behandlingen omfatter således ikke en knogletransplantation.

Til fusionering af et enkelt niveau af rygsøjlen anvendes der én enhed af lægemidlet på hver side af ryghvirvlerne.

De hyppigste bivirkninger (1-10 patienter per 100 behandlede) ved behandling med Opgenra er rødmen af huden (erythem), ømhed og hævelse over implantatstedet, knoglenydannelse uden for sammenføjningsområdet (heterotop ossifikation), manglende sammenføjelse af rygraden (pseudoarthrose) og sårinfektion. Ikke almindelige bivirkninger (1-10 per 1000 behandlede) er lokal hævelse, væskeansamling i vævene (seroma) og at produktet flytter sig (migrerer) (dette er blevet observeret, når produktet blev blandet med nogle syntetiske fyldningsmaterialer til knogledefekter).

Opgenra er kontraindiceret til børn, unge mennesker og ikke-fuldvoksne mennesker. Der er begrænset erfaring med brug af lægemidlet hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, hvorfor der skal udvises forsigtighed ved brug i disse patientpopulationer.

Lægemidlet 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**

Spondylolistese behandles kun, hvis patienten har gener. Initialt behandles konservativt (smertestillende behandling og fysioterapi). Hvis patientens gener ikke er tilstrækkeligt behandlet med konservativ behandling eller fremadglidningen af ryghvirvlen er ustabil, tilbydes patienten operation. Under den rekonstruerende operation er det oftest nødvendigt at transplantere knogle for at opnå tilfredsstillende knogleheling. Ved knogletransplantationer er brug af autogent knoglevæv (knogle fra patienten selv) den gyldne standard. Begrænsningerne er imidlertid den begrænsede mængde knoglevæv, man kan udtage, og de komplikationer, der kan opstå i forbindelse hermed.

Gennem de senere år har der været fokus på knoglemorfogenetisk protein (Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)) som knogletransplantationsmateriale. Osteogenetic Protein-1 (OP-1), eptotermin alfa, er et BMP. Opgenra (eptotermin alfa) får nyt knoglevæv til at vokse på det sted, hvor kirurgen har placeret (implanteret) lægemidlet. Opgenra - eptotermin alfa er en behandlingsmulighed, når autogen knogletransplantation ikke er lykkedes eller ikke er en mulighed.

Behandling med Opgenra er en specialistopgave.

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 Opgenra (eptotermin alfa) vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med spondylolistese der vil skulle tilbydes behandling med Opgenra, kan man ikke præcist udtale sig om forslaget økonomiske konsekvenser for regionerne.

Forslaget vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

På baggrund af forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse med betingelser for lægemidlet Opgenra, 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 markedsføringstilladelse, at indehaveren af markedsføringstilladelsen skal implementere et uddannelsesprogram for kirurger. Detaljerne i dette uddannelsesprogram skal godkendes af nationale ansvarlige myndigheder.

Kirurgerne skal, inden produktet anvendes, modtage uddannelsesmateriale, der tager sigte på sikker anvendelse i form af metoder til rekonstituering af produktet inden implantationen, vejledende brug af produktet under indgrebet samt information om de risici, der kan være forbundet med brugen. De kirurger, som har i sinde at anvende Opgenra, skal desuden modtage en dvd med et uddannelsesprogram, der indeholder billeder optaget under en operation på en levende patient, og som indeholder information om operationstekniske procedurer.

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. 17 medlemmer ud af 30 stemte for anbefaling af markedsføringen af det pågældende lægemiddel. Det danske medlem stemte for forslaget. Medlemslandene, der stemte imod forslaget, mente ikke, at effek-

ten af lægemidlet var tilstrækkeligt dokumenteret. Det skal understreges, at det ikke var uafklarede sikkerhedsspørgsmål, der lå til grund for de negative stemmer.

Forslaget har ikke været drøftet i EU-regi efter behandlingen i CHMP, hvorfor forhandlingsituationen 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.