

**Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse**

Dato: 6. april 2009

Sagsnr.: 0903544

Sagsbeh.: SUMTSP / Lægemiddelkontoret

Dok nr: 26790

## **Grundnotat til EU-udvalget og Regeringens Udenrigspolitiske Udvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse for lægemidlerne Exalief - eslicarbazepine acetat og Zebinix - eslicarbazepine acetat**

### **Resumé**

En vedtagelse af de foreliggende to forslag vil indebære, at der udstedes markedsføringstilladelser til lægemidlerne Exalief – eslicarbazepine acetat og Zebinix – eslicarbazepine acetat. Da der er tale om to lægemidler med samme indholdsstof og identisk anvendelsesområde, udfærdiges kun ét fælles notat. Lægemidlerne anvendes til behandling af epilepsi, en tilstand med gentagne anfald eller kramper.

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

### **1. Indledning**

Kommissionens to forslag:

- EU/1/09/520/001-020 (EMEA/H/C/987) (Exalief) og
- EU/1/09/514/001-020 (EMEA/H/C/988) (Zebinix)

til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 24. marts 2009 og den 25. marts 2009.

Forslagene 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 samt i artikel 4, stk. 1, i forordning (EF) nr. 726/2004.

Forslagene behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslagene skal være formanden for forskriftskomiteén i hænde senest den 14. april 2009 for så vidt angår Exalief og den 15. april 2009 for så vidt angår Zebinix.

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 immunforsvarssygdom-

me, 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 Lægemedielagentur. Lægemedielagenturets 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. Forslagenes formål og indhold**

Vedtagelse af Kommissionens forslag til beslutning indebærer, at der af Kommissionen kan udstedes markedsføringstilladelser til lægemidlerne Exalief - eslicarbazepine acetat og Zebinix - eslicarbazepine acetat, som giver adgang til at markedsføre lægemidlerne i samtlige 27 medlemsstater.

### **Kort beskrivelse af lægemidlerne**

Exalief - eslicarbazepine acetat og Zebinix - eslicarbazepine acetat anvendes til voksne patienter, som allerede får anden medicin mod epilepsi, men stadig får anfald, der påvirker en del af hjernen (fokale anfald). Disse anfald kan være efterfulgt af anfald, der påvirker hele hjernen (sekundær generalisering).

Epilepsi er en neurologisk lidelse. Epileptiske anfald skyldes en pludseligt opstået unormal synkron elektrisk impulsaktivitet i hjernen. Herved forstyrres den fint afstemte samordning mellem forskellige hjernedele. Hjernens normale funktioner ophæves samtidig med, at der ses tegn på abnorm funktion f.eks. absencer, taleforstyrrelser, trækninger i muskler, tab af bevidsthed og krampeanfald.

Kendte årsager til epilepsi kan være: iltmangel under fødslen, meningitis (hjernehindebetændelse), encephalitis (hjernebetændelse), anlægs- og udviklingsforstyrrelser i hjernen, blodprop i hjernen, hjerneblødning, hjernesvulster og alkoholmisbrug.

Diagnosen stilles på sygehistorien, ved EEG (Elektro Encefalo Grafi – som undersøger de elektriske svingninger i hjernen) og skanning af hjernen (MR-scanning).

Behandlingen af epilepsi er langt oftest med medicin. Der findes i dag ca. 20 forskellige slags epilepsimedicin, der har forskellige virkninger og især forskellige bivirkninger. Valget af antiepileptika er altid en helt individuel vurdering, hvor anfaldstype og -hyppighed, bivirkninger, alder, køn og andet tages med i overvejelserne.

Ud over medicinsk behandling, som er førstevalgsbehandlingen, kan man operativt fjerne det stykke af hjernen, der starter anfaldene. Hos de patienter, hvor dette ikke kan lade sig gøre, kan man ofte mildne anfaldene med en såkaldt n. vagusstimulator. Der er en slags pacemaker, der via en stor nerve sender elektriske impulser til hjernen.

Exalief og Zebinix er antiepileptika af typen carboxamidderivater. Eslicarbazepinacetats (det aktive stof) nøjagtige virkemåde kendes ikke, men in vitro (uden for kroppen) forsøg tyder på, at eslicarbazepinacetat og dets aktive metabolitter stabiliserer nogle saltkanalers inaktive tilstand og på den måde forhindrer dem i at blive reaktiveret (som i så fald ville medføre en repetitiv fyring fra nerverne og dermed risiko for et epileptisk anfald).

Exalief og Zebinix gives som tillægsbehandling til eksisterende behandling og har vist sig at sætte antallet af epileptiske anfald ned, hvorfor lægemidlerne har deres berettigelse.

Den anbefalede initialdosis er 400 mg en gang dagligt, og den bør øges til 800 mg en gang dagligt efter en eller to uger. Afhængigt af den enkelte patients respons kan dosis øges til 1200 mg en gang dagligt.

Meget almindelige og almindelige bivirkninger omfatter svimmelhed, somnolens, hovedpine, koordinationsforstyrrelser, synsforstyrrelser, kvalme, udslæt og træthed. Andre bivirkninger, som kan være alvorlige, er overfølsomhed, herunder udslæt, besvær med at synke eller trække vejret, hævelser i læber, ansigt, hals eller tunge, og uregelmæssighed på hjertediagrammet (EKG'et).

Ekstra forsigtighed med at tage Exalief og Zebinix skal udvises, hvis patienten får udslæt, besvær med at synke eller trække vejret eller hævelser i læber, ansigt, hals eller tunge, da der kan være tale om en allergisk reaktion. Desuden skal der udvises ekstra forsigtighed ved behandling af patienter, der har dårlige nyrer, dårlig lever, tager medicin, der kan give forstyrrelser i hjertediagrammet, har dårligt hjerte, lider af anfald, der begynder med en udbredt elektrisk impuls omfattende begge hjernehalvdele, eller er gravide.

Exalief og Zebinix må kun udleveres efter 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 forslagene.

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

Epilepsi er den næsthøypigste neurologiske lidelse i Danmark efter hovedpine.

Cirka 55.000 danskere har epilepsi, og 4.500 danskere får konstateret epilepsi årligt. De fleste får epilepsi før 15-års alderen eller efter 65-års alderen. Omkring 65 % bliver anfaldsfrie ved hjælp af medicinsk behandling, som anses for at være den sikreste måde at behandle epilepsi på.

Behandlingens formål er at forebygge anfald. Man fjerner ikke årsagen til epilepsien, men man kan fjerne anfaldene og dermed mindske risikoen for skadelig påvirkning af hjernen.

Der findes op mod 20 forskellige effektive præparater. Valget af antiepileptika er altid en helt individuel vurdering, hvor anfaldenes type og hyppighed, bivirkninger, alder, køn og andet tages med i overvejelserne. Hvis det er muligt at styre epilepsien ved hjælp af medicin, bliver cirka 45 % anfaldsfrie på et medikament. Det betyder, at mange af de patienter, som kan behandles medicinsk, skal have to eller flere præparater.

Exalief og Zebinix gives som tillægsbehandling til eksisterende behandling og har vist sig at sætte antallet af epileptiske anfald ned, hvorfor lægemidlerne har deres berettigelse.

Exalief – eslicarbazepine acetat og Zebinix - eslicarbazepine acetat er som alle nye lægemidler tilknyttet en såkaldt Risk Management Plan (RMP), som skal sikre korrekt og sikker anvendelse af lægemidlerne. Godkendelsen af Exalief – eslicarbazepine acetat og Zebinix - eslicarbazepine acetat er ikke tilknyttet et særligt program til risikominimering, hvorfor det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at de pågældende lægemidler fuldt ud lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet. Det er Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at markedsføringen af de pågældende lægemidler kan indebære behandlingsmæssige fordele, og i den sammenhæng udgør forslagene en bedring af sundhedsbeskyttelsen.

Da man endnu ikke kender den pris, som lægemidlerne Exalief – eslicarbazepine acetat og Zebinix - eslicarbazepine acetat vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med epilepsi der vil skulle tilbydes behandling med lægemidlerne Exalief - eslicarbazepine acetat og Zebinix - eslicarbazepine acetat, kan man ikke præcist udtale sig om forslagenes økonomiske konsekvenser for regionerne.

Forslagene 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 forslagene.

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

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

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.