

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

Dato: 2. september 2009

Sagsnr.: 0906983

Sagsbeh.: SUMTSP / Lægemiddelkontoret

Dok nr.: 96254

Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsførings-tilladelse på særlige vilkår for lægemidlet ”ARCALYST - Rilonacept” til sjældne sygdomme

Resumé

En vedtagelse af de to foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet ARCALYST - Rilonacept. Lægemidlet anvendes til behandling af kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS) med svære symptomer, herunder familiært kulde autoinflammatorisk syndrom (FCAS) og Muckle-Wells syndrom (MWS) hos voksne og børn i alderen 12 år og derover.

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/1/09/582/001 (EMEA/H/C/01047)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 26. august 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 ARCALYST.

Forslagene behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslagene skal være formanden for forskriftskomiteén i hænde senest den 16. september 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 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). Hver medlemsstat 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. Forslagenes formål og indhold

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

Kort beskrivelse af lægemidlet

Lægemidlet anvendes til behandling af kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS) med svære symptomer, herunder familiært kulde autoinflammatorisk syndrom (FCAS) og Muckle-Wells syndrom (MWS) hos voksne og børn i alderen 12 år og derover.

Kryopyrin er et protein, som koder for CIAS1/NALP3-genet, som er involveret i aktiveringen af en signalsubstans ved navn IL-1beta. Denne substans er meget vigtig for den inflammatoriske proces (kroppens svar på en infektion).

Hos patienter, som lider af kryopyrin-associerede periodiske syndromer, er CIAS1/NALP3-genet defekt, hvilket medfører en unormal stor aktivitet af kryopyrin-proteinet og efterfølgende en unormal stor aktivering af IL-1beta.

Symptomerne, som resulterer fra den systemiske (hele kroppen) inflammation, inkluderer periodevis høj feber, udslæt, hovedpine, udtalt træthed og ledproblemer. På længere sigt kan der komme yderligere komplikationer som døvhed.

Strukturelt er ARCALYST magen til IL-1beta receptor (det protein, som IL-1beta interagerer med og gennem hvilket det kan sende signaler). ARCALYST binder til IL-1beta og hæmmer således sidstnævntes skadelige aktivitet.

Almindelige bivirkninger omfatter virusinfektion, bronkitis, infektion i hud, øjne eller ører, træthed, forhøjet blodtryk, lungebetændelse, mave-tarm-infektion, svimmelhed, rødmen, overfølsomhedsreaktion, angst og søvnløshed. Ikke almindelige bivirkninger omfatter meningitis, betændelse i øjet (iritis) og ændringer i kolesterolniveau eller blodtal.

Forsigtighed bør udvises ved aktive infektioner og overfølsomhed.

Der er ingen andre godkendte lægemidler til behandling af CAPS. Udtalt opblussen af sygdommen kan nogle gange behandles med antiinflammatorisk medicin.

ARCALYST 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 forslagene.

5. Forslagenes konsekvenser for Danmark

Behandlingen bør påbegyndes og overvåges af en speciallæge med erfaring i diagnose og behandling af CAPS. Efter passende træning kan patienter selv injicere ARCALYST.

Kryopyrin-associerede periodiske syndromer skønnes at afficere mindre end 0,05 pr. 10.000 personer i EU, hvilket for nuværende svarer til ca. 2.500 personer i EU.

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 ARCALYST vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS) med svære symptomer der vil skulle tilbydes behandling med ARCALYST, kan man ikke præcist udtale sig om forslagenes økonomiske konsekvenser for regionerne.

Betingelser eller begrænsninger:

Medlemsstaterne skal sørge for, at alle betingelser eller begrænsninger med hensyn til en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet, som beskrives nedenunder, implementeres.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sørge for, at alle læger, som forventes at ordinere/anvende ARCALYST, skal forsynes med en lægelig informationspakke før lancering, som indeholder følgende:

- Produktresumeeet
- Information til lægerne
- Alarmeringskort til patienter

Informationen til lægerne bør indeholde følgende essentielle beskeder:

- Risikoen for svære infektioner, herunder opportunistiske bakterielle og virale infektioner samt svampeinfektioner hos patienter, der blev behandlet med ARCALYST
- Risikoen for akutte injektionsrelaterede reaktioner
- Behovet for at instruere patienter i korrekt teknik til selvadministration, når patienten indvilliger i og er i stand til at gøre dette, og retningslinjer for sundhedspersonale om, hvordan administrationsfejl skal indberettes
- Den identificerede og mulige risiko for immunogenicitet, der kan føre til immunmedierede symptomer
- Sundhedspersonalets behov for at udføre en årlig klinisk vurdering af patienterne med hensyn til en mulig forhøjet risiko for udvikling af maligniteter
- Behovet for at udføre måling af neutrofiltal, før behandlingen påbegyndes, efter 1-2 måneder og derefter periodevist, mens der gives ARCALYST, da behandling med ARCALYST ikke bør påbegyndes hos patienter med neutropeni
- Behovet for at overvåge ændringer i patienternes lipidprofiler
- Den ukendte sikkerhed af ARCALYST hos gravide og ammende kvinder, som dermed medfører, at lægerne skal diskutere denne risiko med patienterne, hvis de bliver gravide eller hvis de planlægger at blive gravide
- Korrekt håndtering af patienter angående interaktion ved vaccinationen
- Muligheden for at inkludere patienterne i registreringsundersøgelsen for at facilitere indsamlingen af data for virkning og sikkerhed på langt sigt
- Rollen og anvendelsen af alarmeringskortet til patienter.

Særlige forpligtelser, som skal opfyldes af indehaveren af markedsføringstilladelsen (vil danne grundlaget for den årlige revurdering af risk/benefit-forholdet):

Ansøgeren bedes om at levere regelmæssige data for sikkerhed og virkning fra det globale register, både for voksne og børn. Det faktum, at et begrænset antal pædiatriske patienter blev inkluderet i de kliniske undersøgelser, sammen med mangel på data over effekten af langvarig undertrykkelse af IL-1 β , er en bekymring, tilstandens sjældne karakter taget i betragtning. Ansøgeren skal foreslå en plan for indsamling af data fra registret over sikkerhed og virkning hos børn; specielt risikoen for infektion og den mulige hæmning af immunreaktioner, såsom respons over for vaccinationer og vækst.

Ydermere anmodes ansøgeren om at vurdere sager, hvor der er mangel på virkning for at bestemme, om dette skyldes ændringer over tid i farmako-

kinetik/farmakodynamik eller udvikling af antistof. Patienterne bør inkluderes i registret, indtil begge de følgende betingelser opfyldes: 5-års rekrutteringsperiode og 200 patienter inkluderet.

Yderligere farmakokinetiske steady-state eksponeringsdata påkræves (AUC, C_{max}, C_{min} under steady-state), specielt for pædiatriske forsøgspersoner. Ansøgeren anmodes om at indvillige i en farmakokinetisk undersøgelse hos børn.

Forslagene vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

En vedtagelse af Kommissionens forslag vil ikke kræve dansk lovgivning.

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.