

**Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse**

Enhed: Sundhedsjura og lægemiddelpolitik  
Sagsbeh.: SUMPBR  
Sags nr.: 1210266  
Dok. Nr.: 1066808  
Dato: 10. oktober 2012

**Grund- og nærhedsnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder for lægemidlet til sjældne sygdomme Glybera (Alipogene tiparvovec)**

**1. Resumé**

*En vedtagelse af de to foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet Glybera (Alipogene tiparvovec).*

*Lægemidlet anvendes til behandling af voksne patienter, der er diagnosticeret med arvelig lipoproteinlipasemangel (LPLD), og som lider af svære eller multiple anfald af pankreatitis trods fedtfattig diæt. Diagnosen LPLD skal være bekræftet ved genetisk testning. LPLD er yderst sjælden og rammer 1-2 personer per million.*

*Vedtagelse af forslagene vil efter Sundhedsstyrelsens opfattelse ikke sikkert indebære behandlingsmæssige fordele, og i den sammenhæng udgør forslagene derfor ikke en forbedring af sundhedsbeskyttelsesniveauet i Danmark.*

**2. Baggrund**

Kommissionens forslag (EU/1/12/791/001 (EMA/H/C/2145)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 26. september 2012.

Forslaget har som retsgrundlag artikel 4, stk. 1, artikel 10, stk. 2, og artikel 14, stk. 8, 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 Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 af 13. november 2007 om lægemidler til avanceret terapi og Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fælleskodeks for humanmedicinske lægemidler.

Endvidere foreligger der et forslag til beslutning i henhold til artikel 127a i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF, for så vidt angår tilladelse til markedsføring under særlige omstændigheder af lægemidlet Glybera.

Forslagene behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslagene skal være foranden for forskriftskomiteén i hænde senest den 17. oktober 2012.

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. Glybera er desuden et genterapiproduct og er dermed et såkaldt ATMP (*advanced therapy medicinal product*), hvor den faglige sagsbehandling af lægemidlets kvalitet, virkning og sikkerhed finder sted i CAT (Committee for Advanced Therapies – Udvalget for Avancerede Terapier), som også udarbejder et udkast til en udtalelse, inden CHMP vedtager den endelige udtalelse.

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.

### **3. Formål og indhold**

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

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

Glybera (Alipogene tiparvovec) indeholder den humane lipoproteinlipase (LPL)-genvariant LPLS447X, som patienter med LPL-mangel ikke selv kan danne. Genet overføres med en viral vektor, som skal indbygge genet i patientens genom i muskelcellerne. Behandlingen gives som intramuskulære injektioner, hvor det tilstræbes, at patienten modtager i alt  $10^{12}$  genkopier per kg legemsvægt. Den virale vek-

tor kan ikke reproducere sig selv og frembyder dermed ikke en risiko for infektioner eller for miljøet. De gældende lokale retningslinjer for biosikkerhed ved håndtering og bortskaffelse af lægemidler, der indeholder genmodificerede organismer, skal følges. Arbejdsoverflader og materiale, som potentielt kan have været i kontakt med Glybera, skal dekontamineres med et egnet virucidt desinfektionsmiddel, der virker mod vira uden kappe (såsom hypoklorit og klorfrigivende midler) i mindst 10 minutter.

For at undgå at patientens immunsystem destruerer den virale vektor, er det nødvendigt samtidigt at give immunosuppressiv behandling med lægemidler, som normalt bruges til at forhindre afstødning efter organtransplantation (Ciclosporin og mycophenolatmofetil). Denne behandling gives i 12 uger, efter at genkopierne er indgivet.

Patienter, som lider af lipoproteinlipasemangel (LPLD), kan ikke nedbryde fedtmolekyler i blodet, som derved ophobes og kan blokere blodårerne i bl.a. bugspytkirtelen og udløse betændelse, såkaldt pankreatitis. Patienterne har betydeligt forhøjet indhold af triglycerider i blodet, og effekten af Glybera er især undersøgt ved at måle triglycerider i blodet. Hos nogle patienter iagttog man et forbigående fald i triglycerider i op til 12 uger. Derefter vendte triglyceridniveauet tilbage til udgangsværdierne, hvilket taler imod en varig effekt af genterapien. Ligeledes er det usikkert, om hyppigheden og sværhedsgraden af pankreatitisanfald nedsættes væsentligt af behandlingen.

Der er få bivirkninger til behandlingen, men sikkerheden kan kun dårligt bedømmes, fordi kun 27 patienter har fået Glybera, og det kan være vanskeligt at adskille symptomer, som skyldes LPLD, fra bivirkninger til behandlingen.

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept. I Danmark må lægemidlet kun udleveres til sygehuse.

#### **4. Europa Parlamentets udtalelser**

Europa-Parlamentet skal ikke udtale sig om forslagene.

#### **5. Nærhedsprincippet**

Der er tale om en gennemførelsesforanstaltning for en allerede vedtagen retsakt. Overvejelser om nærhedsprincippet er derfor ikke relevante.

#### **6. Gældende dansk ret**

Efter dansk ret følger det af § 7 i lægemiddeloven (lov nr. 1180 af 12. december 2005 senest ændret ved lov nr. 605 af 18. juni 2012), at et lægemiddel kun må forhandles her i landet, når der er udstedt en markedsføringstilladelse enten af Lægemiddelstyrelsen (nu Sundhedsstyrelsen) i medfør af lov om lægemidler eller af Europa-Kommissionen i medfør af EU-retlige regler om fastlæggelse af fælles-

skabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human og veterinærmedicinske lægemidler m.v. (fællesskabsmarkedsføringstilladelse).

Sundhedsstyrelsen kan i medfør af bestemmelsen udstede markedsføringstilladelser ved:

- Den centrale procedure, hvor nye og højteknologiske lægemidler godkendes i hele EU på én gang. Proceduren varetages af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA). De enkelte lande er på skift ansvarlige for den faglige vurdering af ansøgningerne. Den centrale procedure er obligatorisk for bioteknologisk fremstillede lægemidler, nye lægemidler til behandling af visse sygdomme samt lægemidler til behandling af sjældne sygdomme (orphan drugs).
- Den decentrale procedure (DCP), hvor der søges om godkendelse i flere EU- eller EØS-lande samtidigt, og hvor der ikke allerede er udstedt en national godkendelse i et EU- eller EØS-land. Referencelandet (RMS) er ansvarlig for proceduren og den faglige vurdering af ansøgningen.
- Den gensidige anerkendelsesprocedure (MRP), hvor markedsføringstilladelsen for et lægemiddel, der allerede er godkendt efter national procedure i ét EU- eller EØS-land (referencelandet), danner grundlag for godkendelse i et andet EU- eller EØS-land. Referencelandet (RMS) er ansvarlig for proceduren og den faglige vurdering af ansøgningen.
- Den nationale procedure, hvor lægemidlet udelukkende godkendes i ét EU- eller EØS-land. Godkendelsen kan på et senere tidspunkt danne grundlag for en ansøgning via den gensidige anerkendelsesprocedure.

Først når der er udstedt en markedsføringstilladelse, vil lægemidlet kunne bringes på markedet her i Danmark.

Markedsføringstilladelsen er knyttet til det enkelte lægemiddel. De virksomheder, som fremstiller eller distribuerer lægemidler, skal selvstændigt søge om tilladelse i medfør af lægemiddellovens § 39.

Sundhedsstyrelsen kan efter ansøgning i særlige tilfælde tillade salg eller udlevering i begrænset mængde af lægemidler, som ikke er omfattet af en markedsføringstilladelse eller ikke markedsføres i Danmark (udleveringstilladelse), jf. lov om lægemidler § 29.

## 7. Konsekvenser

LPLD er en yderst sjælden arvelig sygdom som rammer 1-2 personer per million. Pga. mangel på enzymet lipoproteinlipase ville disse patienter få svære forandringer i fedtstofskiftet, som viser sig ved ophobning af fedt i kredsløbet. En typisk konsekvens af sygdommen er anfald af pankreatitis, som bevirker smerter og fordøjelsesproblemer. Andre symptomer er muskelsmerter. Patienterne har et forhøjet indhold af triglycerider i blodet og må overholde en fedtfattig diæt. Selv med dette tiltag er sygdommen alvorlig og livstruende.

Glybera er det første lægemiddel, som teoretisk kan ændre sygdommens naturhistorie ved at reparere på det defekte gen, som er baggrund for enzym manglen. Det

er imidlertid de danske CHMP-medlemmers opfattelse, at der ikke er leveret tilstrækkelig dokumentation for, at behandlingen er effektiv, idet effekten på triglycerid er kortvarig, ligesom det ikke er dokumenteret, at hyppighed og sværhedsgrad af pankreatitanfald ændres i en gunstig retning af behandlingen. Patienterne skal desuden fortsætte med fedtfattig diæt.

Det er ikke Sundhedsstyrelsens vurdering, at det pågældende lægemiddel fuldt ud lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet. Det er derfor Sundhedsstyrelsens opfattelse, at markedsføringen af det pågældende lægemiddel ikke sikkert indebærer behandlingsmæssige fordele, og i den sammenhæng udgør forslagene ikke sikkert en bedring af sundhedsbeskyttelsen.

Da man endnu ikke kender den pris, som Glybera vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af de 5-10 danske patienter med LPLD, der vil skulle tilbydes behandling med Glybera, kan man ikke præcist udtale sig om forslagenes økonomiske konsekvenser for regionerne.

På baggrund af forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse med betingelser for lægemidlet Glybera omhandlet i artikel 127a i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF, er der tilknyttet følgende betingelser og begrænsninger vedrørende sikker og effektiv anvendelse af Glybera:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen opretter et sygdomsregister med oplysninger om sygdommens epidemiologi og resultater vedrørende demografi, sikkerhed og virkning fra patienter med familiær LPLD, der er behandlet med Glybera. Enkelthederne vedrørende føring af registret aftales med de nationale kompetente myndigheder i hver medlemsstat.

Alle patienter, der behandles med Glybera, skal optages i registret. Derudover skal patienter, der er behandlet med Glybera i en klinisk undersøgelse, optages i registret ved undersøgelsens slutning. Lægerne skal opfordres til, at også patienter med familiær LPLD, der ikke behandles med Glybera, optages i registret.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal med de kompetente nationale myndigheder aftale de nærmere detaljer for et program vedrørende begrænset adgang og skal gennemføre et sådant program nationalt inden markedsføring. Glybera må kun udleveres, hvis de sundhedspersoner, der er inddraget i patientens behandling, har modtaget informationspakken, og den ordinerende læge bekræfter, at patienten samtykker i at deltage i registret.

Informationspakken til sundhedspersoner skal aftales med de nationale kompetente myndigheder, før den udsendes, og skal bestå af følgende komponenter:

- produktinformation (produktresumé, indlægsseddel og patientkort)
- informationsmateriale til sundhedspersoner
- informationsmateriale til patienter
- hændelsesdagbog for patienter

Forslagene vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

En vedtagelse af Kommissionens forslag vil ikke kræve dansk lovgivning.

### **8. Høring**

Ansøgninger om markedsføringstilladelser til lægemidler forelægger Sundhedsstyrelsen ikke for andre myndigheder eller organisationer, da disse sager med ledsagende dokumentationsmateriale indeholder oplysninger om forretningshemmeligheder af sensitiv karakter.

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

Forslagene har været behandlet i ekspertudvalget CHMP, som med stemmerne 17 mod 15 har kunnet anbefale markedsføringen af det pågældende lægemiddel. Det danske medlem stemte med det negative mindretal. I CAT stemte 20 medlemmer for en godkendelse; 5 medlemmer var imod.

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.

### **10. Regeringens foreløbige generelle holdning**

Regeringen kan ikke støtte forslagene.

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

Forslagene har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.