

## **Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse på særlige vilkår for lægemidlet Vectibix (panitumumab)**

### **Resumé**

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet Vectibix.

Vectibix skal bruges til behandling af patienter med metastatisk tyktarmskræft, hvis tumorer udtrykker den epidermale vækstfaktor receptor (EGFR) og hvor *KRAS* genet (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog) ikke er muteret, når kemoterapi-regimer, som indeholder fluoropyrimidiner, oxaliplatin og irinotecan, har svigtet.

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/1/07/423/001-003 (EMEA/H/C/741)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 23. oktober 2007.

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 13. november 2007.

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). Hvert medlemsland 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 Vectibix, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 27 medlemslande.

### **Kort beskrivelse af lægemidlet**

Vectibix (panitumumab) er et nyt humant monoklonalt antistof rettet mod den epidermale vækstfaktorreceptor (EGFR), som spiller en rolle for vækstkontrol af både normale celler og cancerceller.

Vectibix skal bruges til behandling af patienter med metastatisk tyktarmskræft, hvis tumorer udtrykker den epidermale vækstfaktor receptor (EGFR) og hvor *KRAS* genet (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog) ikke er muteret, når kemoterapi-regimer, som indeholder fluoropyrimidiner, oxaliplatin og irinotecan, har svigtet.

Grundlaget for den komplicerede indikation er et kontrolleret klinisk forsøg, hvor Vectibix blev sammenlignet med bedste understøttende behandling. Forskellen mellem de to behandlinger var så beskeden sammenholdt med bivirkningsprofilen, at lægemidlet ikke uden videre kunne godkendes. Imidlertid har retrospektiv analyse af det udtagne tumorvæv for *KRAS* mutationer vist, at patienter uden mutationer i *KRAS* har et større tumorsvind og en forlænget progressionsfri overlevelse efter behandling med Vectibix. Lægemidlet virker stort set ikke, hvis der er mutationer i *KRAS*.

Det er derfor et krav, at detektering af ikke-muteret *KRAS*-eksprimering skal foretages af et laboratorium med erfaring, som anvender en valideret test-metode.

Vectibix gives som intravenøs infusion hver anden uge. Som forventet ud fra stoffets virkningsmekanisme får ca. 90 pct. af patienterne hudreaktioner (rødme og udslæt), som dog kun er sværere hos 10 pct. Andre almindelige bivirkninger er diarre og træthed. Desuden ses infusionsreaktioner i form af influenzalignende symptomer.

Vectibix må kun udleveres efter begrænset recept; i Danmark vil lægemidlet kun blive udleveret på sygehuse.

### 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

Kræft i ende- og tyktarm er en af de tre hyppigste kræftsygdomme i Danmark, hvor ca. 4000 personer årligt får stillet diagnosen. Behandlingen består af en kirurgisk fjernelse af tumor, men ca. 30 pct. af patienterne har allerede metastaser på diagnosetidspunktet og kan dermed ikke helbredes med kirurgi. Selv når det kirurgiske indgreb er vurderet til at være kurativt, er 5 års overlevelsen kun omkring 50 pct. som udtryk for, at patienterne senere udvikler metastaser. Der er derfor et stort behov for at udvikle ny effektiv medicinsk behandling. Kemoterapi af metastatisk tyktarmskræft har givet temmelig nedslående resultater, idet overlevelsen kun er 7-10 måneder. Med den mest effektive kemoterapi er overlevelsen i de senere år steget til 15-20 måneder. Efter et tilbagefald er behandlingsresultaterne dog fortsat ringe.

Vectibix skal først anvendes, når alle standard kemoterapiregimer har svigtet, og bevirker under disse omstændigheder et større tumorsvind, men ikke sikkert forlænget overlevelse sammenlignet med bedste understøttende behandling. Der er således tale om et mindre terapeutisk fremskridt. Det mest interessante ved forslaget er det forhold, at lægemidlet ikke bør bruges, før man har sikret sig, at tumorvævet indeholder umuteret *KRAS* gen, hvilket vil kræve, at den nødvendige molekylærbiologiske teknologi er til stede på et eller flere danske sygehuse, før lægemidlet kan tages i brug.

Vectibix er godkendt på særlige vilkår. Det betyder, at der afventes yderligere evidens for lægemidlets virkning. Dette gælder især data, som bekræfter effekten hos patienter med tumorer med *KRAS*-vildtypen, hvilket aktuelt kun støttes af en retrospektiv analyse af tumorvæv. Yderligere evidens afventes også vedrørende effekten af panitumumab i kombination med kemoterapi hos patienter

med tumorer med *KRAS*-vildtypen. Studier, som undersøger denne effekt, er i gang i øjeblikket. Det europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vurderer hvert år ny information vedrørende produktet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at det pågældende lægemiddel 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 Vectibix vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med kræftsygdommen, der vil skulle tilbydes behandling med Vectibix, 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 et flertal på 19 stemmer for og 9 imod har kunnet anbefale markedsføringen af det pågældende lægemiddel. Det danske medlem af CHMP stemte for en positiv udtalelse.

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 Folketingets Europaudvalg.