

Medlemmerne af Folketingets Europaudvalg  
og deres stedfortrædere

Asiatisk Plads 2  
DK-1448 København K  
Telefon +45 33 92 00 00  
Telefax +45 32 54 05 33  
E-mail: [um@um.dk](mailto:um@um.dk)  
<http://www.um.dk>  
Girokonto 3 00 18 06

Bilag  
1

Journalnummer  
400.C.2-0

Kontor  
EUK

9. december 2009

## KOMITÉSAG

### **Markedsføringstilladelse på særlige vilkår for lægemidlet Zenas – amifampridin til sjældne sygdomme**

Til underretning for Folketingets Europaudvalg vedlægges Ministeriet for Sundhed og Forebyggelses notat og grundnotat vedrørende forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse på særlige vilkår for lægemidlet Zenas – amifampridin til sjældne sygdomme.

Forslaget behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen skal være foranden for forskriftskomiteen i hænde senest den 14. december 2009.

Det er Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at markedsføringen af det pågældende lægemiddel kan indebære behandlingsmæssige fordele, og i den sammenhæng udgør forslaget en bedring af sundhedsbeskyttelsen.

Regeringen støtter Kommissionens forslag.

Per Stig Møller

**Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse**

Dato: 30. november 2009

Sagsnr.: 0909162

Sagsbeh.: SUMPBR / Sundhedsjuridisk center

Dok nr: 145901

**Notat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse på særlige vilkår for lægemidlet Zenas – amifampridin til sjældne sygdomme**

. / . Ovennævnte forslag er beskrevet i vedlagte grundnotat.

Forslaget behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen skal være foranden for forskriftskomiteén i hænde senest den 14. december 2009.

Zenas anvendes til symptombehandling af Lambert-Eaton syndrom (også kaldet det myastene syndrom). Lambert-Eaton syndrom er en meget sjælden autoimmun sygdom, der rammer den neuromuskulære transmission (overførslen af nerveimpulser til musklerne), hvilket resulterer i muskelsvaghed og lammelser. Patienterne udvikler antistoffer mod de præsynaptiske, spændingsafhængige calciumkanaler i nerveendernes cellemembraner, hvorved calciuminfluksen i nervecellerne forstyrres. Dette nedsætter frigivelsen af stoffet acetylcholin, der normalt formidler nerveimpulser til musklerne.

Amifampridin virker ved at blokere de spændingsafhængige kaliumkanaler i nerveendernes cellemembraner, hvorved den præsynaptiske depolarisering forlænges og transporten af calcium til nerveenderne øges. Stigningen i calciumkoncentrationen inde i cellerne fører til øget frigivelse af acetylcholin, hvorved musklernes modtagelse af nervesignaler og muskelstyrken bedres.

Syndromet er i over 60 pct. af tilfældene associeret til en malign lidelse (paraneoplastisk syndrom), oftest lungecancer (småcellet anaplastisk lungecarcinom), hvorfor det oftest har en alvorlig prognose. Påvisning af Lambert-Eaton syndrom kræver derfor altid omhyggelig udredning for cancer. Den mest effektive behandling af syndromet er om muligt fjernelse eller reduktion af den maligne tumor. Alternative behandlingsmetoder omfatter en peroral acetylcholinesterase-hæmmer (Mestinon), der også øger tilbuddet af signalstoffet acetylcholin, samt immunsuppression med steroid eller azathioprin.

Zenas repræsenterer et behandlingsalternativ til patienter med denne sjældne lidelse. Zenas 10 mg tabletter er indiceret til symptombehandling af Lambert-Eaton syndrom hos voksne. Zenas doseres 3-4 gange dagligt til maksimalt 60 mg pr. dag.

Indtagelse af Zenas er forbundet med øget risiko for epileptiske anfald, hjerterytmeforstyrrelser og astmaanfald. Lægemidlet er endnu ikke blevet udførligt testet for carcinogenicitet, hvorfor brugen af Zenas til patienten uden tilgrundliggende malign sygdom bør overvejes nøje.

De mest almindelige indberettede bivirkninger i den offentliggjorte litteratur er paræstesier og gastrointestinale symptomer som diarré, kvalme og mavesmerter. Følgende bivirkninger er også rapporteret: Søvnforstyrrelser, kramper, døsig-hed/svimmelhed, sløret syn, hjerterytmeforstyrrelser, kolde ekstremiteter, astmaanfald og forhøjede leverenzymmer. På grund af sygdommens sjældenhed og det begrænsede antal behandlede patienter er det ikke muligt at vurdere hyppigheden af de forskellige bivirkninger.

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal opfylde en række særlige forpligtelser, der omfatter 2 kliniske studier (QTC og interaktion med føde), oprettelsen af et Lambert-Eaton patientregister samt et ikke-klinisk carcinogenecitetsforsøg, der alle skal gennemføres inden for fastsatte tidsrammer. Resultaterne af disse undersøgelser vil blive inkluderet i den løbende revurdering af lægemidlets risk/benefit forhold.

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.

Regeringen kan på denne baggrund støtte Kommissionens forslag.

## Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

Dato: 30. november 2009

Sagsnr.: 0909162

Sagsbeh.: SUMPBR / Sundhedsjuridisk center

Dok nr: 145821

# Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse på særlige vilkår for lægemidlet Zenas - amifampridin til sjældne sygdomme

## Resumé

En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse på særlige vilkår til lægemidlet Zenas - amifampridin. Lægemidlet anvendes til symptombehandling af Lambert-Eatons syndrom hos voksne.

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/1/09/601/001 (EMEA/H/C/1032/001)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 23. november 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.

Forslaget behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslaget skal være formanden for forskriftskomiteén i hænde senest den 14. december 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. Forslagets formål og indhold**

Vedtagelse af Kommissionens forslag til beslutning indebærer, at der af Kommissionen kan udstedes en markedsføringstilladelse på særlige vilkår til lægemidlet Zenas - amifampridin, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 27 medlemsstater.

### **Kort beskrivelse af lægemidlet**

Lambert-Eaton syndrom (også kaldet det myastene syndrom) er en meget sjælden autoimmun sygdom, der rammer den neuromuskulære transmission (overførslen af nerveimpulser til musklerne), hvilket resulterer i muskelsvaghed og lammelser. Patienterne udvikler antistoffer mod de præsynaptiske, spændingsafhængige calciumkanaler i nerveendernes cellemembraner, hvorved calciuminfluksen i nervecellerne forstyrres. Dette nedsætter frigivelsen af stoffet acetylcholin, der normalt formidler nerveimpulser til musklerne.

Amifampridin virker ved at blokere de spændingsafhængige kaliumkanaler i nerveendernes cellemembraner, hvorved den præsynaptiske depolarisering forlænges og transporten af calcium til nerveenderne øges. Stigningen i calciumkoncentrationen inde i cellerne fører til øget frigivelse af acetylcholin, hvorved musklernes modtagelse af nervesignaler og muskelstyrken bedres.

Syndromet er i over 60 pct. af tilfældene associeret til en malign lidelse (paraneoplastisk syndrom), oftest lungecancer (småcellet anaplastisk lungecarcinom), hvorfor det oftest har en alvorlig prognose. Påvisning af Lambert-Eaton syndrom kræver derfor altid omhyggelig udredning for cancer. Den mest effektive behandling af syndromet er om muligt fjernelse eller reduktion af den maligne tumor. Alternative behandlingsmetoder omfatter en peroral acetylcholinesterase-hæmmer (Mestinon), der også øger tilbuddet af signalstoffet acetylcholin, samt immunsuppression med steroid eller azathioprin.

Zenas 10 mg tabletter er indiceret til symptombehandling af Lambert-Eaton syndrom hos voksne. Zenas doseres 3-4 gange dagligt til maksimalt 60 mg pr. dag.

Indtagelse af Zenas er forbundet med øget risiko for epileptiske anfald, hjerterytmeforstyrrelser og astmaanfald. Lægemidlet er endnu ikke blevet udførligt testet for carcinogenicitet, hvorfor brugen af Zenas til patienten uden tilgrundliggende malign sygdom bør overvejes nøje.

De mest almindelige indberettede bivirkninger i den offentliggjorte litteratur er paræstesier og gastrointestinale symptomer som diarré, kvalme og mavesmerter. Følgende bivirkninger er også rapporteret: Søvnforstyrrelser, kramper, døsig-hed/svimmelhed, sløret syn, hjerterytmeforstyrrelser, kolde ekstremiteter, astmaan-fald og forhøjede leverenzymer. På grund af sygdommens sjældenhed og det be-grænsede antal behandlede patienter er det ikke muligt at vurdere hyppigheden af de forskellige bivirkninger.

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**

Den sande incidens af Lambert-Eatons syndrom er ukendt, men der er tale om en sjælden lidelse. I et populationsbaseret studie i en hollandsk region med 1,7 millioner indbyggere identificerede man 10 tilfælde af Lambert-Eatons syndrom over en 9-årig periode. Den årlige incidens og prævalens af Lambert-Eaton syndrom var henholdsvis 0,48 og 2,32 per million indbyggere (Wirtz et al. The epidemiology of myasthenia gravis, Lambert-Eaton myastenic syndrome and their associated tumours in the northern part of the province of South Holland. J Neurol 2003; 250: 698).

Behandlingen er en specialistopgave.

Zenas repræsenterer et behandlingsalternativ til patienter med denne sjældne lidelse.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal opfylde en række særlige forpligtelser, der omfatter 2 kliniske studier (QTC og interaktion med føde), oprettelsen af et Lambert-Eaton patientregister samt et ikke-klinisk carcinogenicitetsforsøg, der alle skal gennemføres inden for fastsatte tidsrammer. Resultaterne af disse undersøgelser vil blive inkluderet i den løbende revurdering af lægemidlets risk/benefit forhold.

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 Zenas vil blive solgt til, og da man ikke har overblik over, hvor stor en del af patienterne med Lambert-Eaton syndrom, der vil skulle tilbydes behandling med Zenas, kan man ikke præcist udtale sig om forslagens 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 enstemmighed har kunnet anbefale markedsføringen af det pågældende lægemiddel.

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.