

[Sundheds- og Ældreministeriet]

Notat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse for lægemidlet "CLYNAV - Vaccine mod pankreassygdom hos laks (rekombinant DNA-plasmid)"

1. Resumé

Kommissionen har fremsat forslag til vedtagelse af det foreliggende forslag om at der udstedes en markedsføringstilladelse som meddeles for 5 år til lægemidlet "CLYNAV - Vaccine mod pankreassygdom hos laks (rekombinant DNA-plasmid)" (komité sag).

Forslaget indebærer godkendelse af en vaccine der bygger på plasmid DNA. Der er på nuværende tidspunkt ingen andre plasmid DNA vacciner godkendt i EU til veterinært brug. Lægemidlet er en vaccine, som kan anvendes til atlantisk laks mod pancreassygdom hos laks forårsaget af infektion med Salmonid alfavirus subtype 3 (SAV3). Pankreassygdom hos laks er ikke påvist at være et sundhedsproblem i dansk akvakulturi dag. Anvendelse af vaccinen vil kunne blive aktuelt, såfremt vores ørred eller lakse akvakulturer bliver smittet med sygdomsfremkaldende Salmonid alfavirus subtype 2 (SAV2) eller SAV3. Det skal bemærkes, at en mulig beskyttende effekt af vaccinen mod sygdom forårsaget af SAV2 ikke er undersøgt og effekten af vaccinen i ørred er heller ikke dokumenteret. Det kan ikke udelukkes at især vores ørredproduktion, hvis den bliver smittet, kan få brug for vaccinen Clynave til at beskytte mod SAV2. Så i den sammenhæng udgør forslaget en potentiel forbedring af sundhedsbeskyttelsesniveauet i Danmark.

Forslaget er sat til afstemning på et møde i Den Stående Komité for Veterinærlægemidler den 19. juni 2017.

Forslaget vurderes generelt potentielt at kunne forbedre sundhedsbeskyttelsesniveauet i Danmark, hvis smitte med pågældende virus opstår i fremtiden i Danmark.

Regeringen agter at stemme for forslaget.

2. Baggrund

Kommissionens forslag (EU/ (EMA/V/C/EMA/CVMP/223807/2016)) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 19. maj 2017.

Forslaget har som retsgrundlag artikel 35, 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.

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 dyr afgives udtalelse af CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use – Udvalget for Veterinærlægemidler). Hver medlemsstat har udpeget 1 medlem til dette udvalg.

Kommissionen træffer afgørelse om godkendelse eller nægtelse af godkendelse af udstedelse af en markedsføringstilladelse efter undersøgelsesproceduren i Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler. 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 "CLYNAV - Vaccine mod pankreassygdom hos laks (rekombinant DNA-plasmid)", som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige medlemsstater for en periode af 5 år.

Kort beskrivelse af lægemidlet:

Clynav er en genmodificeret DNA vaccine beregnet til atlantisk laks, der har nået en minimum vægt på 25 gram, og gives ved indsprøjtning i muskulaturen. Lægemidlet består af et ringsluttet DNA molekyle (plasmid med navnet pUK-SPDVpoly2#1), der indeholder genetisk kode for 5 virusproteiner fra Salmonid alfavirus subtype 2 (SAV2).

Clynav indgives ved indsprøjtning i muskulaturen omkring rygfinnen på laks, som ikke bevæger sig, som følge af at de er blevet bedøvet inden indgivelse af vaccinen.

Vaccinen anvendes med henblik på at stimulere den enkelte vaccinerede laks til at udvikle immunsvær mod Salmonid alfavirus, der giver modstandskraft imod udvikling af pankreassygdom i forbindelse med en efterfølgende smitte med Salmonid alfavirus subtype 3 (SAV3). Den vaccine-inducerede modstandskraft i laks resulterer i en begrænsning i forringet daglig tilvækst og reducerer dødelighed, og læsioner i hjerte, bugspytkirtel (pankreas) og skeletmuskulatur forårsaget af pankreassygdom i forbindelse med en efterfølgende infektion med SAV3 sammenlignet med uvaccinerede laks, der udsættes for tilsvarende infektion med SAV3. Den beskyttende immunitet udvikles inden for 399 graddage (middel vandtemperatur i °C gange med antal dage) efter vaccination. Den beskyttende immunitet varer cirka 3 måneder efter vaccination (påvist i laboratorie ved en vandtemperatur på 12 ±2 °C).

Pankreassygdom (Salmon pancreas disease (SPD)) i atlantisk laks er en virusbetinget sygdom, som kan resultere i betydelige tab i akvakultur på grund af øget sygelig, dødelighed, og nedsat produktion.

Sygdommen udvikles som følge af infektion med Salmonid alfavirus virus, (SAV) også benævnt Salmon pancreas disease virus (SPDV). I alt seks forskellige undertyper af SAV er kendt, og alle undertyper kan føre til udbrud af pankreassygdom. SAV3 er udbredt i atlantisk laks i Norge, og dette virus er ikke beskrevet fra andre geografiske områder i Europa indtil nu, medens SAV1, 4 og 6 er fundet i Irland og SAV1, 2, 4 og 5 er fundet i Skotland, og SAV2 i dele af Norge.

Pankreassygdom hos laks er ikke påvist at være et sundhedsproblem i dansk akvakultur, hvorfor der ikke vaccineres mod sygdommen i Danmark idag. Anvendelse af vaccinen vil kunne blive aktuelt, såfremt vores akvakulturer bliver smittet med sygdomsfremkaldende SAV3 eller SAV2. Det skal bemærkes, at en potentiel beskyttende effekt af Clynav kun er undersøgt overfor subtypen SAV3 og ikke er undersøgt overfor infektion med SAV2 eller andre subtyper af SAV.

I Norge, hvor anvendelse af Clynav vaccinen kunne være relevant, anvendes der i dag en inaktiveret ”dræbt” hel virus vaccine. Den genmodificerede Clynav plasmid vaccine repræsenterer således en ny type vaccine mod pankreassygdom forårsaget af SAV3.

Vaccinens nærmere sammensætning:

Vaccinen består af oprenset, ringsluttet og superoprullet (supercoiled) plasmid DNA, pUK-SPDVpoly2#1, som indeholder genetisk kode for 5 strukturelle proteiner for SAV 2. Plasmid skelettet i Clynav ekspressionsplasmidet, pUK-SPDVpoly2#1, indeholder DNA sekvenser, der er nødvendige for opformering af plasmidet i bakterier og antibiotika resistens gen (Kanamycin), og sekvenser der muliggør at virus proteinerne, som der er genetisk kode for i plasmidet, bliver produceret (udtrykt) i den vaccinerede fisks celler.

Selvom Clynav DNA vaccine ikke er en ”levende” virus vaccine, er undersøgelser udført for at afdække muligheden for integration af plasmid DNA i vaccinerede fisks kromosomer med mulighed for overførsel til nye generationer af fisk, og mulighed for overførsel af plasmid DNA til den vaccinerede fisks tarm mikroflora (bakterier) og muligheden for videre horisontal overførsel af vaccine plasmidet.

Baseret på de genererede eksperimentielle data (at ingen integration blev påvist i fiskens arvemasse) og data fra teoretiske eksperimentielle risikomodeller og udtalelser fra eksperter inklusive repræsentanter fra European Food Safety Agency (EU Kommissionen anmodede EFSA i juni 2016 om at redegøre for den mulige integration af plasmid DNA fra Clynav ind i arvemassen (genomet) hos Atlantisk laks, hvorfor EFSA har evalueret den mulige integration af plasmid DNA vaccine ind i arvemassen hos fisk og forelagt deres overvejelser til Kommissionen i 2016) konkluderes det samlet, at muligheden for integration af CLYNAV plasmid DNA (pUK-SPDV-poly2#1) i laks ikke kan udelukkes, og at risikoen herfor er ubetydelig (eng: negligible), og risikoen for miljøet, vaccinatør og forbruger (end-user in the food chain) i forbindelse med anvendelse af vaccinen som anbefalet er fundet ubetydelig og acceptabel.

Det skal her fremhæves, at der har været afholdt møde organiseret af EU Kommissionens services med bred indkaldelse til medlemslandene for blandt andet at starte dialog vedrørende samspillet mellem lovgivning på GMO-området og autorisations-proceduren for netop veterinære vacciner baseret på plasmid DNA vaccine (”Ad-hoc Working Group on the interplay between the GMO legislation and the legislation on medicinal products - 9 February 2017 Albert Borschette conference centre, Brussels, (Group 4). I mødet deltog nationale repræsentanter for GMO lovgivning og lægemiddel produkt lovgivningen. En repræsentant fra Lægemiddelstyrelsen i Danmark deltog.

4. Europa-Parlamentets udtalelser

Europa-Parlamentet skal ikke udtale sig om forslaget.

5. Nærhedsprincippet

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

6. Gældende dansk ret

Efter dansk ret følger det af § 7 i lægemiddeloven (lov nr. 1180 af 12. december 2005), at et lægemiddel kun må udleveres eller forhandles her i landet, når der er udstedt en markedsføringstilladelse enten af Lægemiddelstyrelsen i medfør af lov om lægemidler eller af Europa-Kommissionen i medfør af EU-retlige regler om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human og veterinærmedicinske lægemidler m.v. (fællesskabsmarkedsføringstilladelse).

7. Konsekvenser

En vedtagelse af forslaget indebærer ikke i øjeblikket direkte behandlingsmæssige fordele for dansk fiskeopdræt, da der i dag endnu ikke er påvist infektion med SAV2 eller SAV3 i dansk akvakultur eller vildlaks (der opdrættes primært ørreder og er pt. kun to lukkede akvakulturer med atlantisk laks, og det drejer sig om lukkede akvakulturer med recirkulation af vandet, hvor risiko for smitte er minimeret men ikke udelukket).

Det kan ikke udelukkes, at især danske ørredakvakulturer og eventuelt også lakseakvakulturer, hvis de bliver smittet i fremtiden, kan få brug for vaccinen til at beskytte mod sygdom forårsaget af Salmonid alfavirus. I den sammenhæng udgør forslaget en potentiel en forbedring af sundhedsbeskyttelses-niveauet i Danmark.

Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at det pågældende lægemiddel fuldt ud lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet, samt at lægemidlet ikke frembyder sundhedsrisiko for mennesker ved korrekt håndtering af dette.

Der er på nuværende tidspunkt ingen DNA vacciner godkendt i EU til dyr. I Canada er en DNA plasmid vaccine, som indeholder tilsvarende DNA ekspressions plasmid skelet, godkendt til laks mod en anden virussygdom (APEX_IHN fik licens i 2005), og det er beskrevet at 83 millioner fisk er blevet vaccineret.

Det er Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at markedsføringen af det pågældende lægemiddel kan indebære behandlingsmæssige fordele, og i den sammenhæng udgør lægemidlet en forbedring af sundhedsbeskyttelsesniveauet i Danmark.

Forslaget vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

En vedtagelse af Kommissionens forslag vil ikke kræve dansk lovgivning.

8. 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.

9. Generelle forventninger til andre landes holdninger

Forslaget har været behandlet i ekspertudvalget CVMP, som med majoritet har kunnet anbefale markedsføringen af det pågældende lægemiddel. Et medlem ud af 28 stemmeberettigede medlemmer, der var til stede, stemte imod.

En divergent opinion er underskrevet af Norges medlem. Baseret på flertallet af medlemmer i CVMP har anbefalet markedsføringen kan det forventes, at medlemslandene kan støtte forslaget.

10. Regeringens generelle holdning

Regeringen kan støtte forslaget.

11. Tidligere forelæggelser for Folketingets Europaudvalg

Forslaget har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalget.