

## **Grund- og nærhedsnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsføringstilladelse for lægemidlet Arti-Cell Forte**

### **1. Resumé**

*Kommissionen har fremsat forslag (EU/2/18/228 (EMA/V/C/0047270000)). En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes en markedsføringstilladelse til lægemidlet "Arti-Cell Forte – Kondrogent inducerede equine allojene perifert blod-deriverede mesenkymale stamceller".*

*Lægemidlet foreslås anvendt til heste for reduktion af mild til moderat tilbagevendende halthed i forbindelse med ikke-septisk ledinflammation.*

*Lægemiddelstyrelsen vurderer, at lægemidlet ikke lever op til de krav, der stilles til kvalitet, sikkerhed og effekt for veterinærmedicinske produkter.*

*Regeringen vurderer, at en vedtagelse af forslaget kan indebære behandlingsmæssige ulemper, og i den sammenhæng udgør forslaget en forværring af sundhedsbeskyttelses-niveauet for heste i Danmark.*

*Regeringen agter derfor at stemme imod forslaget.*

### **2. Baggrund**

Kommissionens forslag (EU/2/18/228 (EMA/V/C/ 0047270000 )) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 19.07.2018.

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.

Forslaget behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslaget skal være foranden for forskriftskomiteén i hænde senest den 10.08.2018.

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, sukker-syge 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 forvaltningsproceduren 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 Arti-Cell Forte, som giver adgang til at markedsføre lægemidlet i samtlige 27 medlemsstater.

Kort beskrivelse af lægemidlet:

Arti-Cell Forte foreslås godkendt til reduktion af mild til moderat tilbagevendende halthed i forbindelse med ikke-septisk ledinflammation hos heste. Produktet består af mesenkymale stamceller og hesteplasma, begge komponenter er isoleret fra hesteblood. Produktets administreres ind i selve kodeleddet, og effekten er påvist hos heste med mild til moderat halthed. Produktets virkning er dokumenteret i et feltforsøg men kun ved samtidig enkelt administration af et meget potent ”Non steroid antiinflammatory drug”, et NSAID i kodeleddet.

Lægemiddelstyrelsen vurderer, at behandlingsbehovet for stamcelleprodukter til heste i Danmark ligger lavere end 10 dyr per år. Der vil kun være tale om behandling af elite sportsheste anvendt til internationale konkurrencer.

#### **4. Europa-Parlamentets udtalelse**

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. 506 af 20. april 2013), at et lægemiddel kun må udleveres eller forhandles her i landet, når der er udstedt en markedsføringstilladelse enten af Lægemiddelstyrelsen (nu 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**

Lægemiddelstyrelsens repræsentant i ekspertudvalget CVMP stemte imod accept af dokumentationen for Arti-Cell Forte. Begrundelsen omfattede alvorlige mangler både med hensyn til kvalitet, sikkerhed og effekt for produktet.

Den nuværende viden mht. hestestamceller er generelt ikke tilstrækkelig til opfyldelse af kravene for et EU veterinær medicinsk produkt. Det er på nuværende tidspunkt ikke muligt at karakterisere stamcellerne fra heste, da man mangler specifikke markører og monoklonale antistoffer til formålet. Ligeledes mangler man en anerkendt ”potency test” som kan garantere samme kvalitet og effektivitet fra batch til batch af produktet.

I forhold til det konkrete lægemiddel er der kvalitetsmangler da ansøgeren ikke har kendskab til hvilke overflademarkører, der skal benyttes til karakteristik af effekten. Ligeledes kan den samme overflademarkør blive udtrykt i flere forskellige heste stamcelletyper afhængig af isolationsstedet (benmarv, fedtvæv, senevæv, navlestrengs blod/væv). Dette indikerer, at stamcellerne på trods af navnet er fundamentalt forskellige med meget forskellige funktioner.

Ansøger burde have kortlagt og opfyldt de ovennævnte kvalitetskrav. På nuværende tidspunkt anser Lægemiddelstyrelsen det for præmaturlt at kunne godkende stamcelleprodukter til heste.

Hertil kommer, at Arti-cell Forte stamcellerne blandet med hesteplasma, der er en kompleks blod komponent, som ikke kan standardiseres (især når plasma kommer fra forskellige donor heste). Derfor kan ensartethed af plasma batcher ikke garanteres for produktet. Da konsistens af kvaliteten ikke kan garanteres for produktet, kan man heller ikke garantere sikkerhed og effekt for fremtidige batcher af det færdige produkt.

Endvidere kender man ikke mekanismerne for virkningen mod ledbetændelse, og dette produkt har kun vist positiv effekt ved samtidig administration med et meget potent NSAID, hvorfor ansøger ikke har vist effekt af stamceller administreret alene.

Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at det pågældende lægemiddel ikke 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 ulemper, og i den sammenhæng udgør lægemidlet en forværring af sundhedsbeskyttelsesniveauet hos heste 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 snæver majoritet har kunnet anbefale markedsføringen af det pågældende lægemiddel.

Forslaget har ikke været drøftet i EU-regi efter behandlingen i CVMP, hvorfor forhandlingssituationen er uafklaret.

Det er uafklaret, om flertallet af medlemsstaterne kan støtte forslaget.

## **10. Regeringens generelle holdning**

Lægemiddelstyrelsen har vurderet, at det pågældende lægemiddel ikke 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 ulemper.

På den baggrund er det Regeringens opfattelse, at markedsføringen af det pågældende lægemiddel udgør en forringelse af sundhedsbeskyttelsesniveauet hos heste i Danmark.

Regeringen kan derfor ikke støtte forslaget.

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

Forslaget har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.