



Sundheds- og Ældreministeriet

Enhed: MEDINT
Sagsbeh.: DEPENS
Koordineret med:
Sagsnr.: 1802927
Dok. nr.: 583432
Dato: 10-04-2018

NOTAT

Notat til Folketingets Europa-Udvalg om forslag til kommissionsbeslutning om markedsføringstilladelser for veterinærlægemidlerne "Girolan og det relaterede navn Apralan", som indeholder det virksomme stof "apramycinsulfat", jf. artikel 34 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF (komité sag)

1. Resumé

Kommissionen har fremsat forslag (EMA/V/A/122) om, at medlemsstaterne harmoniserer produktinformationsteksten for eksisterende nationale markedsføringstilladelser for oral administration af lægemidlerne Girolan og det relaterede navn Apralan, en såkaldt SPC-harmonisering (re-examination). En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære, at produktinformationerne for Girolan og det relaterede navn Apralan harmoniseres for alle medlemsstaternes vedkommende.

Forslaget behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslaget skal være formanden for forskriftskomiteén i hænde senest den 18. april 2018.

Lægemidlerne anvendes til følgende dyrearter:

Svin (fravænnede smågrise): Behandling af bakteriel enteritis forårsaget af apramycin-følsomme colibakterier.

*Præ-drøvtyggende kalve: Behandling af bakteriel enteritis forårsaget af apramycin-følsomme colibakterier og kliniske udbrud af *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serotype Dublin følsomme for apramycin. Behandlingen skal baseres på diagnostisk verificering af den specifikke serotype i besætningen eller i det mindste tilgængelighed af epidemiologiske data, som bekræfter tilstedeværelse af den specifikke serotype.*

Kyllinger: Behandling af colibacillosis forårsaget af colibakterier, som er følsomme for apramycin.

Kaniner: Behandling og metafylakse af bakteriel enteritis forårsaget af colibakterier, som er følsomme for apramycin. Tilstedeværelse af sygdommen i besætningen skal være fastlagt, før produktet benyttes.

Regeringen vurderer, at en vedtagelse af forslaget kan indebære behandlingsmæssige ulemper, idet SPC-harmoniseringen medfører en bredere anvendelse af præparatet på indikationer, hvor præparatets virkning er lav, som indebærer øget risiko for antibiotikaresistens. I den sammenhæng udgør forslaget en forværring af sundhedsbeskyttelsesniveauet i Danmark.

Regeringen agter derfor at stemme imod forslaget.

2. Baggrund

Kommissionens forslag (EMEA/V/A/122) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 28. marts 2018.

Forslaget har som retsgrundlag artikel 34 og artikel 38, stk. 1, i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler.

Forslaget behandles i skriftlig procedure. Afgiver Komitéen en positiv udtalelse med kvalificeret flertal, vedtager Kommissionen forslaget. Afgiver Komitéen en negativ udtalelse med kvalificeret flertal, vedtager Kommissionen ikke forslaget, idet Kommissionen inden for to måneder kan forelægge Komitéen et ændret forslag eller indenfor en måned kan forelægge forslaget for appeludvalget. Afgives der ikke nogen udtalelse med kvalificeret flertal, kan Kommissionen indenfor to måneder forelægge komitéen et ændret forslag eller indenfor en måned forelægge forslaget for appeludvalget.

Afgiver appeludvalget med kvalificeret flertal en negativ udtalelse om forslaget, kan Kommissionen ikke vedtage forslaget. Afgiver appeludvalget med kvalificeret flertal en positiv udtalelse, vedtager Kommissionen forslaget. Afgiver appeludvalget ikke nogen udtalelse med kvalificeret flertal kan Kommissionen vedtage forslaget. Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslaget skal være formanden for forskriftskomitéen i hænde senest den 18. april 2018.

Den 24. juni 2016 indbragte Spanien en referral-notifikation i henhold til artikel 34 i direktiv 2001/82/EF til Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) for Girolan og dets tilhørende navn Apralan (i det følgende benævnt Girolan). Referral-sagen var baseret på forskellige nationale beslutninger med hensyn til forskelle i produktinformationen for anvendelse, dosis og varighed af behandling samt tilbageholdelsestid for de respektive dyrearter. Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP) blev spurgt til råds om harmonisering af produktinformationen for Girolan.

3. Formål og indhold

Vedtagelse af Kommissionens forslag til beslutning indebærer, at der vil blive foretaget en harmonisering af produktsammendraget (SPC'et) for Girolan, således at det får samme ordlyd i alle medlemsstaterne.

Kort beskrivelse af lægemidlet:

Girolan er et antibiotikum, anvendes ved indikationer af infektioner forårsaget af *E. coli*. bakterier og andre apramycinfølsomme bakterier.

Girolan gives som pulver til brug i drikkevand/ mælk (oral administration) indeholdende apramycinsulfat som aktiv substans.

Girolan indeholder apramycin, der er et bredspektret aminocyclitol-antibiotikum produceret af en bakteriestamme af *Streptomyces tenebrarius*. Apramycin er baktericid ved minimum inhibitiv koncentration (MIC-værdi), og det er effektivt mod både Gram-negative og Gram-positive bakterier og mod visse mykoplasma-stammer.

Kommissionens forslag til harmonisering af SPC'et for Girolan indebærer, at præparatet kan anvendes til behandling af svin, præ-drøvtyggende kalve, kyllinger og kaniner, jf. nedenfor.

Svin:

Svin blev godkendt af CVMP som måldyreart for alle de produkter, der var berørt af denne indbringelsesprocedure, ligesom den anførte indikation "Behandling af bakteriel enteritis forårsaget af apramycin-følsomme *Escherichia coli*" blev accepteret af CVMP.

Præ-drøvtyggende kalve:

Præ-drøvtyggende kalve blev godkendt som måldyreart for produkterne berørt af indbringelsesproceduren, og indikationen "Behandling af bakteriel enteritis forårsaget af *Escherichia coli*" blev accepteret af alle medlemmer i CVMP. SPC-ordlyden "kliniske udbrud forårsaget af *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serotype *Dublin (Salmonella Dublin)*" blev godkendt af en majoritet af CVMP-medlemmerne.

Danmark (1 co-opted medlem og 1 dansk medlem) var uenig i beslutningen og udarbejdede en "divergent opinion" sammen med Finland, Tjekkioslovakiet, Bulgarien og Norge. Begrundelsen for Danmarks holdning var, at Danmark har et nationalt bekæmpelsesprogram for *Salmonella Dublin*, som med succes nedbringer antallet af inficerede dyr i danske kvægbesætninger uden anvendelse af antibiotika. Desuden anførte Danmark, at oral administration af Girolan ikke giver tilstrækkelige koncentrationer af det aktive stof i de celler, hvor *Salmonella* bakterierne findes og dermed øger risikoen for spredning af resistente salmonellabakterier til mennesker. Derudover vurderede Danmark, at Girolans aktivstof ikke kan optages i tilstrækkelige mængder via mave-tarmkanalen eller ikke optages af celler, hvor *Salmonella Dublin* residerer. Koncentrationen er præparatets aktivstof er for lavt i forhold til at kunne bekæmpe *Salmonella* bakterier, og risikoen for resistensudvikling derfor uacceptabel høj.

Kyllinger:

En majoritet af CVMP-medlemmerne støttede fastholdelse af indikationen "behandling af colibacillose" for kyllinger, mens de hidtidige indikationer for salmonellainfektion hos fjerkræ blev slettet (*Salmonella pullorum*, *Salmonella*

gallinarum, *Salmonella Arizonae*). CVMP var enig i den beslutning, da Girolan ikke er i stand til at eliminere infektion i fjerkræbesætningerne.

Danmark (1 co-opted medlem + 1 medlem) udarbejdede en "divergent opinion" for colibacillosis-indikationen til kyllinger, fordi denne sygdom omfatter en generaliseret infektion (fatal septikæmi, subakut pericarditis, luftsæksinfektion samt ovarieinfektion) forårsaget af *E. coli*. Girolan blev af Danmark vurderet til ikke at kunne opnå en korrekt koncentration af lægemidlet uden for tarmkanalen efter oral administration til behandling af generaliserede *E. coli*-infektioner hos fjerkræ. Tjekkiet, Finland og Norge støttede Danmarks "divergent opinion" for fjerkræ.

Kaniner:

Hvad angår kaniner, blev indikationen for behandling og metafylakse af bakteriel enteritis forårsaget af *E. coli* fastholdt. CVMP vurderede, at denne indikation stadigvæk var understøttet af data.

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 relevante.

6. Gældende dansk ret

Efter dansk ret følger det af § 7 i lægemiddeloven (lovbekendtgørelse nr. 99 af 16. januar 2018), 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

Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at de pågældende lægemidler ikke lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet, samt at lægemidlet frembyder sundhedsrisiko for mennesker ved anvendelse til kalve inficeret med *Salmonella* Dublin-infektion samt fjerkræ med kliniske symptomer på colibacilliose. Det er Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at markedsføringen af de pågældende lægemidler kan indebære behandlingsmæssige ulemper, og i den sammenhæng udgør lægemidlerne en forværring 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.

I denne sag fremsendes Lægemiddelstyrelsens indstilling dog til Fødevarestyrelsen til orientering.

9. Generelle forventninger til andre landes holdninger

Forslaget har været behandlet i ekspertudvalget CVMP, som med majoritet har kunnet anbefale harmoniseringen af produktsammendraget for de pågældende lægemidler.

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

10. Regeringens foreløbige generelle holdning

Lægemiddelstyrelsen har vurderet, at de pågældende lægemidler ikke lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet. Det er Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at markedsføringen af de pågældende lægemidler kan indebære behandlingsmæssige ulemper.

På den baggrund er det Regeringens opfattelse, at markedsføringen af de pågældende lægemidler udgør en forværring af sundhedsbeskyttelsesniveauet i Danmark, idet, *SPC-harmoniseringen indebærer en øget risiko for antibiotikaresistens.*

Regeringen agter at stemme imod forslaget.

11. Tidligere forelæggelser for Folketingets Europaudvalg

Forslaget har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.