

Sundheds- og Ældreministeriet

**Notat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser for veterinærlægemidler til orale formuleringer af zinkoxid til grise bestemt til levnedsmiddelproduktion, jf. artikel 35 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF**

Udkast til KOMMISSIONENS GENNEMFØRELSESAFGØRELSE om markedsføringstilladelserne for veterinærlægemidler, der indeholder zinkoxid, som indgives oralt til arter bestemt til fødevareproduktion, jf. artikel 35 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF [KOM dok nr. fremgår ikke af udkastet]

### **1. Resumé**

Kommissionen har fremsat forslag til gennemførelsesafgørelse om markedsføringstilladelserne for veterinærlægemidler, der indeholder zinkoxid, som indgives oralt til arter bestemt til fødevareproduktion (komité sag).

Forslaget regulerer, at medlemsstaterne tilbagekalder eksisterende nationale markedsføringstilladelser for orale zinkoxid formuleringer til grise beregnet til forebyggelse og kontrol af fravænningsdiarré. Zinkoxid i lægemiddelform administreres til smågrise i foderet gennem de første 14 dage efter fravæning til forebyggelse og kontrol af E. coli fravænningsdiarré. Tilbagekaldelsen kan ifølge forslaget udskydes i op til 5 år, hvis det vurderes, at en øjeblikkelig tilbagekaldelse kan medføre skadevirkninger på medlemsstatens område set i lyset af mulige alternativer og den påkrævede ændring i metoderne inden for svineproduktion.

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

Forslaget vurderes generelt at indebære en fordel for miljøet samtidig med, at forslaget giver mulighed for en passende afvejning af sundhedsfaglige hensyn og hensynet til produktionen, samt en reduktion af risikoen for co-selektion af husdyr MRSA i DK.

Regeringen agter at stemme for forslaget.

### **2. Baggrund**

Kommissionens forslag til den ovenfor nævnte gennemførelsesafgørelse er fremsendt til medlemsstaterne den 24. maj 2017.

Forslaget har som retsgrundlag artikel 35, stk.1, og artikel 38, stk. 1, i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF om opretholdelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler.

Forslaget behandles på et møde i det Stående Udvalg for Veterinære Lægemidler den 19. juni 2017.

Den 1. februar 2016 indbragte Holland og Frankrig et spørgsmål til udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP) i henhold til artikel 35, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, hvorefter der i særlige tilfælde, hvor Unionens interesser er berørt, kan indbringes et spørgsmål for dette udvalg, inden der træffes afgørelse om en ansøgning, en suspension eller en tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse, eller om en hvilken som helst anden ændring i en markedsføringstilladelse, der forekommer påkrævet.

Indbringelser anmeldes til Det Europæiske Lægemiddelagentur. Lægemiddelagenturets udtalelse afgives af et af agenturets videnskabelige ekspertudvalg. I sager vedrørende lægemidler til dyr afgives udtalelse af Udvalget for Veterinærlægemidler. Hver medlemsstat har udpeget 1 medlem til dette udvalg.

Forslaget behandles i Forslaget behandles i en undersøgelsesprocedure i Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler. 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 inden for en måned kan forelægge forslaget for appeludvalget. Afgives der ikke nogen udtalelse med kvalificeret flertal, kan Kommissionen vedtage forslaget.

### **3. Formål og indhold**

Vedtagelse af Kommissionens forslag til gennemførelsesafgørelse indebærer, at markedsføringstilladelseerne i EU for orale zinkoxid lægemidler, senest 5 år efter Kommissionens beslutning, skal tilbagekaldes i samtlige 28 medlemsstater.

Kort beskrivelse af lægemidlet:

Veterinærmedicinsk zinkoxid (ZnO) anvendes til forebyggelse og kontrol af fravænningsdiarré hos smågrise. Zinkoxid bliver i EU hovedsagelig brugt som fodertilsætningsstof i en dosis på 100 mg per kg kropsvægt svarende til 2500 ppm zink i foderet over en 14 dages periode efter fravænnning.

Zinkoxid har været anvendt som lægemiddel i flere EU lande (herunder også i Danmark) siden slutningen af 1990'erne som alternativ til brug af antibiotika (Colistin) mod E. coli fravænningsdiarré.

#### **Effekter af zinkoxid**

Den typiske fravænningsprocedure for smågrise sker ved 3-4 ugers alderen (6-8 kg levende vægt) samtidig med flytning til nye stier, sammenblanding med grise fra andre kuld og skift i foder fra somælk til vegetabiliske foderemner. Resultatet af alle disse samtidige belastninger kan resultere i drastiske ændringer i tarmens morfologi, grisens immunitet og risiko for udvikling af fravænningsdiarré inden for de første 14 dage efter fravæning. De eksakte virkningsmekanismer for medicinsk zinkoxids forebyggende effekt på fravænningsdiarré er ikke fuldt afklarede. Foreslåede mekanismer er: 1) positive effekter af ZnO på vækst, tarm morfologi og appetit; 2) en bakteriocidal effekt på det totale antal E. coli eller patogene E. coli bakterier; 3) medicinsk ZnO forebygger udviklingen af dysbakteriosis enten ved stabilisering af tarmens mikrobiom under de stressfulde fravænningsbetingelser eller via andre mekanismer (f.eks. stimulering af tarmens morfologi, immunitet, anti-inflammatoriske effekter).

Lægemedelstyrelsen har udført en systematisk gennemgang af den videnskabelige litteratur og af firmadata. Fokus var på beskrivelse af kliniske forsøg inkluderende ZnO behandling sammenholdt med kontrol og rapportering af incidensen af klinisk diarré. Majoriteten af forsøg omhandlede ZnO anvendt til forebyggelse af fravænningsdiarré ( $\geq 2400$  ppm ZnO i foderet) var små studier med undtagelse af et enkelt. Det overordnede risiko estimat for udvikling af klinisk diarré viste, at medicinsk ZnO kunne reducere den relative risiko med ca. 50%. Der kunne ikke identificeres kliniske forsøg med behandlingseffekt, hvorfor behandling af diarré ikke kan indgå som indikation for brug af produkterne.

### **Risiko for miljø**

Data indikerer, at tilførslen af gylle fra svinebesætninger, hvor dyrene tildeles medicinsk zinkoxid, resulterer i en gradvis øgning af zinkindholdet i de gødede jorde, og at zink ligeledes kan udvaskes til vandmiljøet. Da zink på linje med andre tungmetaller ikke nedbrydes, vil en fortsat tilførsel og ophobning på sådanne landbrugsjorde kunne føre til en langsigtet miljøbelastning, der kan være i uoverensstemmelse med god jordkvalitet samt evt. få negative konsekvenser for vandmiljøet. Danske overvågningstal fra de sidste 16 år viser således en markant stigning i zinkindhold på landbrugsjorder, der har modtaget svinegylle. Problemet er især relevant for sårbare jordtyper (sure, sandjorde samt jorde beliggende tæt ved vandløb), hvor der allerede i dag kan måles koncentrationer, der er i uoverensstemmelse med en god jordkvalitet (Belysning af kobber- og zinkindholdet i jord - Indhold og udvikling i kvadratnettet og måling på udvalgte brugstyper. Videnskabelig rapport fra DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi 2015). Modellerede fremskrivninger peger derudover på at den nuværende praksis kan føre til problematiske zinkniveauer på et langt større antal jorde inden for en periode på relativ få årtier.

### **Risiko for co-selektion af husdyr methicilin resistente Staphylococcus aureus (LA-MRSA)**

Nye publikationer har vist sammenhæng mellem brug af ZnO tilsætning i foderet og udvikling af antibiotika resistente bakterier, herunder husdyr methicilin resistente *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA/husdyr MRSA). LA-MRSA ST 398 og relaterede kloner er de mest almindelige i den primære husdyrproduktion inden for EU. Det gen, som koder for zink resistens (*czrC*), er placeret på den samme mobile genkassette, som genet der koder for LA-MRSA (*mecA*). Derfor overføres resistensen mod zink og LA-MRSA ofte samtidigt. For nyligt har FAO publiceret en rapport, som underbygger risikoen for co-selektion, når tungmetaller benyttes som fodertilsætningsstoffer til landbrugsdyr. Tungmetaller er også associeret med opståen og spredning af antibiotika resistens i jordbakterier. Dermed kan tungmetaller selektere for resistens både i tarmens mikrobiom og i miljøet via udbringning af gylle på landbrugsjord. På nuværende tidspunkt har LA-MRSA C398 og andre LA-MRSA kun en meget begrænset indflydelse på human populationen.

Et dansk studie fra 2011 har sammenlignet incidensen af raske smittebærere for LA-MRSA hos grise i forskellige EU-lande, hvor man benytter medicinsk zinkoxid med niveauet i lande som ikke bruger medicinsk zinkoxid. Det viste sig, at LA-MRSA som bærer *czrC* genet var til stede i alle EU lande, men at risikoen var højest i de lande som bruger medicinsk zinkoxid.

#### **CVMP's konklusion**

CVMP fandt, at der var et negativt forhold mellem fordele og ulemper ved brugen af medicinsk zinkoxid til forebyggelse af fravænningsdiarré hos grise.

CVMP medlemmerne stemte derfor i enighed for at tilbagekalde markedsføringstilladelser til zinkoxid produkterne. CVMP sendte i den forbindelse en følgeskrivelse til EU Kommissionen, hvor man anbefalede en udfasningsperiode for medicinsk zinkoxid, da der ikke for øjeblikket eksisterer tilstrækkeligt afprøvede alternativer til brugen af zink.

#### **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 lægemiddelloven (LBK 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 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, vil indebære, at Lægemiddelstyrelsen inden for en 5-årig periode, skal tilbagekalde alle danske markedsføringstilladelser til veterinære lægemidler med zinkoxid. Kommissionens forslag er som udgangspunkt et omgående forbud, hvor der efter en konkret vurdering i det enkelte medlemsland er mulighed for at udfase produkterne over en periode på op til 5 år. Tilbagekaldelsen i Danmark vil ske samtidigt for alle produkterne.

Et forbud inden for en 5-årig tidshorisont vil mindske tungmetalforureningen af zink i Danmark, da anvendelsen af medicinsk zink bidrager til høje koncentrationer af zink i svinegyllen, som senere bliver udbragt på landbrugsjorde med ophobning til følge og udledning til vandmiljøet. Den største tilførsel af zink til landbrugsjordene fra husdyrbrug kommer fra den almindelige tilsætning af zink til foderet for at dække det fysiologiske behov, og der er derfor også sat udviklingsprojekter i gang mhp. at minimere det forbrug.

I Danmark produceres ca. 31 mio. smågrise årligt. Der eksisterer 1.873 svinebedrifter med fravænningsgrise. På kort sigt vurderer Miljø- og Fødevareministeriet, at antibiotikabehandling er det alternativ, langt de fleste bedrifter vil vælge som alternativ til zinkbehandling af fravænningsdiarré. Miljø- og Fødevareministeriet vurderer, at et forbud mod lægemiddelzink forventes at kunne få væsentlige erhvervsøkonomiske konsekvenser for danske svineproducenter.

For at belyse konsekvenserne af et omgående forbud mod markedsføring af lægemiddelzink er der foretaget en beregning af de erhvervsøkonomiske konsekvenser. I beregningerne er medtaget konsekvenserne ved at skifte fra lægemiddelzink til antibiotika, fald i produktivitet som følge af dette skift, samt besparelser som følge af annullering af nye miljømæssige forsigtighedsregler ved udbringning af gylle fra smågrisebedrifter. De erhvervsmæssige konsekvenser ved et omgående forbud vurderes at ville være 66 mio. kr. årligt baseret på et produktivitetstab pr. gris på 3,12 kr.

Landbrug og Fødevarer skønner, at der skal tillægges en ekstra arbejdsindsats i form af øget tilsyn og behandling med medicin, og at den udgift vil øge det samlede produktivitetstab ved en umiddelbar udfasning til 4 kr. pr. gris. Lægges dette til grund medfører det erhvervsmæssige konsekvenser ved et omgående forbud på 89 mio. kr. årligt.

Det vurderes, at der aktuelt findes et vaccinealternativ, der delvist kan erstatte lægemiddelzink som forebyggende behandling mod E. coli

fravænningsdiarré. Denne vaccine er markedsført i Danmark fra maj 2017, men effekten af den under danske forhold kan endnu ikke vurderes.

Fødevarestyrelsen vurderer, at det over tid vil være muligt at reducere omkostningen ved forbud mod lægemiddelzink gennem erfaring med alternativer og udvikling af både managementtiltag og nye behandlingsmuligheder. Det har ikke været muligt at vurdere i hvor høj grad dette vil reducere omkostningerne.

Landbrug og Fødevarer samt Danske Svineproducenter vurderer, at det vil tage en årrække at opnå erfaringer med ikke at anvende lægemiddelzink. Erhvervet vurderer på den baggrund, at en overgangsperiode på 5 år vil reducere omkostningerne med 20-30 procent. Erhvervet vurderer, at udviklingen af nye alternativer til lægemiddelzink vil tage 8-10 år. 8-10 år er en sum af den tid, det tager at udvikle, teste, dokumentere og implementere et eller flere alternativer til zink. På den baggrund vurderer erhvervet, at en overgangsperiode på 10 år kan reducere omkostningerne med op til 80 procent.

I forhold til effekten på antibiotikaforbruget, vurderes det, at et umiddelbart forbud vil føre til en stigning i antibiotikaforbruget på ca. 2 tons svarende til en stigning i antibiotikaforbruget til svin på 2-3 pct.

Ved en 5-årig udfasningsperiode vil dette ikke have indflydelse på MRSA-handlingsplanens reduktionsmål for antibiotikaforbruget til svin.

Et øget antibiotikaforbrug vil for nogle besætninger medføre, at de kommer til at overskride de gældende grænseværdier og dermed få et gult kort. Gult-kort-ordningen blev fornylig omlagt, så der nu er lavere grænseværdier for Tetracyclin og Colistin, som er de to mest udbredte antibiotikabehandlinger til smågrise, hvilket betyder, at flere landmænd sandsynligvis vil få et gult kort sammenlignet med den tidligere ordning. Den nye ordning trådte i kraft i starten af 2017. Det er ikke muligt at estimere, hvor mange gule kort den beskrevne stigning i antibiotikaforbruget vil medføre, men problemet med tildeling af gule kort pga. forbud mod lægemiddelzink vurderes ikke at være relevant for langt de fleste besætninger. Der er derfor ikke medregnet en erhvervsøkonomisk omkostning fra gult-kort-ordningen som følge af forbuddet mod lægemiddelzink. Det er ikke muligt at se isoleret på effekten af henholdsvis en 5-årig og 10-årig tidshorisont for udfasning af lægemiddelzink på antibiotikaforbruget.

Ud fra en dyrlægefaglig og lægemiddelmæssig vurdering, er det Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at det med en tilbagekaldelse inden for en periode på maksimalt 5 år, er muligt at imødegå eventuelle negative konsekvenser i form af øget sygelighed eller øget antibiotika.

Forslaget vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

En vedtagelse af Kommissionens forslag vil ikke kræve dansk lovgivning.

## **8. Høring**

Sager om tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser til lægemidler forelægger Lægemiddelstyrelsen normalt 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 enstemmighed vedtog beslutningen om at suspendere de omhandlede produkter. Forslaget har ikke været drøftet i EU-regi efter behandlingen i CVMP, hvorfor forhandlingssituationen er uafklaret.

Det forventes, at hovedparten af medlemsstaterne kan støtte forslaget, hvis sagen afgøres i Kommissionen som i CVMP.

## **10. Regeringens generelle holdning**

Regeringen kan støtte forslaget, idet der arbejdes for, at overgangsordningen på op til 5 år fastholdes.

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

Forslaget har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.