

Malin Berglind
VO Tillsyn Stab

Datum: 2022-09-01
Dnr: 3.4.1-2022-037827
Skyddsnivå: (K0) Ingen/låg

Yttrande över remissen Kommissionens förslag på reviderad f-gasförordning (Dnr 3.4.1-2022-037827) (M2022/00983)

Sammanfattning

Läkemedelsverket är generellt positiva till Kommissionens förslag i förordningen att minska klimatpåverkan av fluorerade gaser (f-gaser) men vill lyfta problem avseende fem berörda f-gaser. Läkemedelsverket har i remissen identifierat förslag som rör tre anestesigaser och två drivgaser som idag används i stor omfattning i läkemedel i Sverige. Anestesigaserna desfluran, sevofluran och isofluran används vid sövning vid till exempel kirurgi. Drivgaserna norfluran (HFA-134a/HFC 134a) och apafluran (HFA-227/HFC.227 ea) används i sprayinhalatorer för behandling av till exempel astma och kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Läkemedelsverket tolkar förslaget som att dessa tre anestesigaser och två drivgaser kan begränsas i produktion och handel samt att utsläpp av dessa gaser kan förbjudas om de inte bedöms som "tekniskt nödvändiga". Detta skulle sammantaget kunna innebära allvarliga och svårförutsägbara konsekvenser för tillgången på dessa nödvändiga läkemedel.

Läkemedelsverket anser därför att konsekvenser och tillämplighet av förslagen behöver utredas och tydliggöras ytterligare innan beslut kan fattas för regleringar för dessa tre anestesigaser och två drivgaser.

Läkemedelsverket motsätter sig den skarpa begränsning av användande av desfluran som föreslås. Detta då begränsningen riskerar att leda till situationer där behandling behöver ges med annat läkemedel än det som vore bäst för den enskilda individen. Begränsningen riskerar även ge brist i tillgång till inhalationsanestetika. Läkemedelsverket anser att en mer försiktig och nyanserad begränsning av användandet av desfluran kan göras, som att rekommendera att andra tillgängliga gaser i första hand ska användas då lämpligt. Läkemedelsverket förespråkar även tekniska lösningar för att minska utsläpp av f-gaser vid användning av anestesigaser som desfluran, sevofluran och isofluran.

Förslaget lyfter att minskande utsläpp av f-gaser kan uppnås genom att byta ut norfluran (HFA-134a) och apafluran (HFA-227) som drivgaser för dosaerosoler till mer klimatvänliga alternativ. Läkemedelsverkets motsätter sig inte förslaget men vill belysa att inga klimatvänliga alternativ till dagens drivgaser för dosaerosoler ännu godkänts för användning i läkemedel till människa. Därför anser Läkemedelsverket att tidsplanen, för när dessa tre drivgaser börjar omfattas av kvotsystemet, måste anpassas så att det inte riskerar bli en brist i tillgången på inhalationsläkemedel i sprayform. Före reglering av dessa tre drivgaser, enligt förslaget, behöver klimatvänliga alternativ till dagens drivgaser testats och godkänts för alla användargrupper samt finnas tillgängliga i tillräckligt stor omfattning på marknaden.

Läkemedelsverket bedömer att föreslagen märkning för dosaerosoler är genomförbar med eventuellt undantag för information som omfattas av affärssekretess. Det bör dock utredas huruvida förslaget är förenligt med humanläkemedelsdirektivet. För genomförandet av förslaget krävs vidare en tydlig implementeringstid som är tillräckligt lång (uppskattningsvis 3 år) då nuvarande märkning inte ser ut som förslaget. Då detta berör ett flertal företag är det

också önskvärt att en vägledningstext tas fram, lämpligtvis genom Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) för att få en harmoniserad text i EU.

Läkemedelsverket anser att de förslag som avser läkemedel eller aerosolbehållare kopplade till medicinsk tillämpning bättre regleras i humanläkemedelslagstiftningen och därför bör undantas från kommissionens förslag på reviderad f-gasförordning. Förslagen bör beaktas i pågående revidering av humanläkemedelsdirektivet.

Begränsningar i användning av anestesigaserna desfluran, sevofluran och isofluran samt drivgaserna norfluran och apafluran (Kapitel II, Artikel 4; Kapitel III, Artikel 11; samt Kapitel IV, Artikel 14)

Av artikel 4, punkt 1 i förslaget följer att avsiktliga utsläpp till atmosfären av anestesigaserna desfluran, sevofluran och isofluran samt drivgaserna norfluran (HFA-134a/HFC 134a) och apafluran (HFA-227/HFC.227 ea) ska vara förbjudna om utsläppen inte är tekniskt nödvändiga för det avsedda användningsområdet.

Läkemedelsverket anser att det är otydligt när ett utsläpp till atmosfären är att betrakta som tekniskt nödvändigt för det avsedda användningsområdet och önskar därför förtydligande avseende hur denna formulering ska tillämpas inom läkemedelsområdet. En strikt tolkning av skrivningen skulle kunna innebära att gaserna inte kan användas för deras syfte vilket skulle få allvariga konsekvenser för sjukvården. Läkemedelsverket anser därför att konsekvenserna och tillämpligheten av förslagen behöver utredas och tydliggöras ytterligare innan reglering av dessa gaser för användning inom läkemedelsområdet sker.

Remissförslaget föreslår även regleringar i handel och produktion för dessa fem gaser (artikel 11, punkt 3 och artikel 14). Om förslagen innebär att dessa gaser inte längre undantas från kvotsystemet samt regleras i produktion eller handel, kan detta innebära allvariga och svårförutsägbara konsekvenser på tillgången på dessa läkemedel. Läkemedelsverket anser därför att konsekvenserna och tillämpligheten av förslagen behöver utredas och tydliggöras ytterligare innan beslut kan fattas för reglering av dessa gaser för användning inom läkemedelsområdet.

Begränsning av desfluran som inhalationsbedövning (Kapitel III, Artikel 13)

I artikel 13, punkt 4 i remissförslaget framgår följande:

"Det ska vara förbjudet att använda desfluran som inhalationsbedövning från och med den 1 januari 2026, utom när sådan användning är absolut nödvändig och inga andra bedövningsmedel kan användas av medicinska skäl. Användaren ska på begäran lämna bevis på de medicinska skälen till den behöriga myndigheten i medlemsstaten och till kommissionen."

Läkemedelsverket anser att formuleringen "...när sådan användning är absolut nödvändig och inga andra bedövningsmedel kan användas av medicinska skäl" i praktiken inte är meningsfull i ett kliniskt och vetenskapligt perspektiv. Sådan bevisföring är inte möjlig

baserad på enskilda individer i klinisk praxis. Den enda rimliga utgångspunkten vid val av anestesigas är de kända skillnaderna i egenskaperna för olika anestesigaser baserat på befintliga vetenskapliga studier och klinisk erfarenhet, och i vilken mån patienter kan förväntas ha nytta av en specifik substans. Finns en sådan möjlig nytta för den enskilde patienten så måste den beaktas, men det går inte att bevisa om detta val varit avgörande för utfallet i det enskilda fallet.

Tillgång till säkra och effektiva läkemedel till alla patientgrupper behövs

Den föreslagna skrivningen om användande av desfluran leder troligen till en mycket restriktiv användning av substansen. Produkten kan därmed försvinna från marknaden av kommersiella skäl varpå inga patienter får tillgång till substansen, även om det i den enskildes fall hade varit den mest lämpliga. Läkemedelsverket anser att det saknas en diskussion i underlaget om möjliga negativa konsekvenser för specifika patientgrupper om substansen helt försvinner från marknaden på grund av hur den regleras i förslaget.

I IMPACT ASSESSMENT REPORT sid 206 sammanfattas för desfluran enligt nedan:

The prohibition relates to the use of the fluorinated inhalation anaesthetic desflurane (GWP 989) that is currently not restricted but is commonly used throughout the EU and fully emitted during use. Recently, a technology to capture inhalation anaesthetics has been developed but it is not yet widely available. Suitable alternatives include sevoflurane (GWP 216; AR5) and isoflurane (GWP 350; AR4) which are both widely available and commonly applied as well and can replace desflurane in almost all cases. An exemption to the prohibition is specified for the few instances where this may not be the case. The prohibition would affect producers, importers and distributors of medical products as well as end-users such as hospitals and clinics.

Läkemedelsverket anser att diskussionen i huvudsak är korrekt men inte beaktar risken för bristsituationer. För försörjningssäkerhet så är tillgången till alternativa produkter viktig. Det kan exemplifieras med COVID-19 pandemin där ett påtagligt ökat behov av sedering under intensivvård ledde till hotande bristsituation för anestesimedlet propofol. Eftersom detta intravenösa anestesimedel även används för anestesi i samband med kirurgi så krävdes omfördelning från sådan verksamhet till intensivvården. Det innebar ett ökat behov av inhalationsanestetika (f-gaserna) i samband med kirurgi. Detta exempel illustrerar vikten av tillgång till ett flertal alternativa anestesiläkemedel för att undvika allvarliga störningar i försörjningen av läkemedel som är kritiska för kirurgisk vård och intensivvård.

Central "scavenging" och återandningssystem

Det framgår i bakgrundsmaterial till remissen (Support contract for an Evaluation and Impact assessment for amending Regulation (EU) No 517/2014 on fluorinated greenhouse gases. CLIMA.A2/ETU/2019/0016. Evaluation Final Report; 14th March 2022. Sidan 180) att effektiv "scavenging" (centrala system för omhändertagande av utandningsluft/överskottsgas där dessa gaser binds upp innan utsläpp till atmosfären) är möjlig:

To prevent emissions of HFEs, SageTech recently undertook a pilot study for F-gas capture at a UK hospital trust which demonstrated the ability of a capture

medium that has a high binding affinity for Isoflurane, Sevoflurane and Desflurane, to remove all F-gases and 99.9% of the waste drugs from the waste stream (SageTech, 2021).

För att minimera risken för kritiska bristsituationer avseende anestesimedel skulle ett fokus på sådana tekniska lösningar vara att föredra istället för en strikt kontroll av användningen enligt Kommissionens förslag. En sådan lösning skulle också vara effektivt för utsläpp av de övriga anestesigaserna. Sådan "scavenging" tillämpas redan för lustgas.

Ytterligare alternativa begränsningar som inte diskuteras i bakgrundsmaterialet är användande av lågflödessystem för anestesi, dvs. återandningssystem med koldioxidabsorber och lågt färgasflöde. Detta minskar åtgången av anestesigaser. Även om det används i betydande utsträckning idag, inte minst av ekonomiska skäl, så finns det i underlaget ingen diskussion om detta och i vilken utsträckning ett krav på användning av högeffektiva återandningssystem skulle kunna ge positiva miljöeffekter. Även denna åtgärd skulle vara effektiv för alla anestesigaser.

Det finns alltså sammanfattningsvis möjlighet att minska utsläppen med både central "scavenging" och användning av återandningssystem. Sådana åtgärder är effektiva för alla f-gaser och inte enbart desfluran, och har inte belysts i diskussionen i underlaget. Möjligen kan även åtgärder och regleringar vidtas för att begränsa eventuella utsläpp vid tillverkning.

Dosaerosoler för farmaceutiskt bruk omfattas av kvotsystemet (Kapitel IV)

Som en anpassning till Montrealprotokollet, föreslås att dosaerosoler för farmaceutiskt bruk ska omfattas av en minskningsplan för utsläppande av fluorkolväten på marknaden, genom fastställande av individuella kvantitativa gränser (kvoter) för producenter och importörer. Av remissförslaget framgår att användningen av f-gaser som drivgaser för dosaerosoler kan förändras mot bakgrund av att det finns två lämpliga klimatvänliga alternativ.

Kunskapsbakgrund

Läkemedel som ska utöva effekt i luftrör och lungor kan andas in genom munnen (inhaleras) som pulver, spray eller som vätska. För att kunna inhalera vätska som inte finns som spray krävs en s.k. nebulisator. För att kunna inhalera pulver eller spray krävs en inhalator. För spray behövs en drivgas till inhalatorn. Produkterna används huvudsakligen för att behandla patienter med astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Remissförslaget föreslår utbyte av f-gaser som drivgaser i inhalationssprayer. I de inhalationsläkemedel i sprayform som finns godkända i Sverige finns två olika drivgaser, norfluran (HFA134a) och apafluran (HFA-227). Det finns i Sverige idag (19 juli 2022) 83 godkända produkter innehållande norfluran (HFA134a) och 12 godkända produkter innehållande apafluran (HFA-227).

I Sverige används traditionellt en större andel pulverinhalatorer (utan drivgaser), men sprayer används numera i allt högre omfattning. Forskning visar att inhalatorer med drivgas underlättar för många patienter att få ner den aktiva substansen i lungan där den utövar sin

effekt. För patienter som har svårigheter att generera tillräckliga inandningsflöden (vanligtvis yngre barn och gamla patienter) är sprayformuleringar därför ofta ett bättre alternativ framför pulverinhalatorer. Behandlingsrekommendationer förespråkar insättning av pulverinhalatorer först när barnet är i skolåldern. Vid akutbehandling av astma och KOL rekommenderas i dag i första hand behandling med spray och andningsbehållare (spacer) oavsett patientens ålder framför nebulisering om inte patienten är mycket påverkad av sina obstruktiva besvär. I Sverige var den totala receptförsäljningen av inhalationsläkemedel 3,6 miljoner recept 2021. Majoriteten av recepten hämtades ut av vuxna (86 %). 6 % av recepten hämtades ut till barn 0–5 år. Andelen recept med sprayinhalatorer var 29 % totalt (alla åldersgrupper). Andelen spray bland barn 0–5 år var 99,5 %.

Under 90-talet byttes drivgaserna i inhalationsprodukterna från freoner till dagens fluorerade kolväten och då publicerades en riktlinje med råd till industrin om hur bytet skulle ske. Industrin genomförde då de studier som krävdes. Sedan dess har kraven på visad effekt och säkerhet för läkemedel generellt ökat och de råd som gavs då är inte tillräckligt detaljerade för att vara relevanta idag utan nya riktlinjer (till exempel i form av ett Q&A-dokument) skulle behöva tas fram på EU-nivå. Arbetet med ett Q&A dokument har påbörjats. Det förefaller vara i huvudsak två gaser som undersöks för sin lämplighet att kunna ersätta dagens godkända drivgas. Antalet berörda produkter där byte, om förordningen går igenom, ska ske har sedan 90-talet ökat betydligt.

Tillgång till säkra och effektiva läkemedel till alla patientgrupper behövs

I redogörelsen för de specifika bestämmelserna gällande kapitel IV står att:

"Trots att det finns två lämpliga klimatvänliga alternativ som inte kräver någon ändring av patienternas användning av dosaerosolerna och att läkemedelsmyndighetens (EMA) godkännandeprocess är igång väntar sig industrin ett långsamt marknadsgenomslag i avsaknad av politiska signaler. Genom att dosaerosoler tas med i kvotsystemet kan en stor mängd utsläpp sparas fram till 2050, till mycket låg kostnad för tillverkare och patienter".

Denna redogörelse innehåller vissa felaktigheter som behöver redas ut för att belysa svårigheterna med att byta ut drivmedel i inhalationsprodukter.

- De två klimatvänliga alternativen är ännu inte godkända i någon läkemedelsprodukt. Enligt Läkemedelsverkets vetskap är ingen godkännandeprocess heller igång. Det vi ser från Läkemedelsverkets håll är ett ökat intresse från några företag för rådgivning kring hur ett byte av drivgas kan göras ur ett regulatoriskt perspektiv. De förfrågningar som kommer till EMA hanteras av kommittéer där Läkemedelsverket är väl representerat. Läkemedelsverket och EMA har med andra ord samma syn i detta. Det finns vidare inga centrala godkännandeprocesser som är pågående via EMA.
- Drivgasen i en inhalationsprodukt kategoriseras som ett hjälpämne. När ett hjälpämne är nytt och tidigare inte använts i andra produkter krävs studier för att säkerställa att det nya hjälpämnet är säkert för patienten. Det krävs också komplett kemisk/farmaceutisk dokumentation inklusive relevant kontrollstrategi och specifikationskrav. Inget av de "två lämpliga klimatvänliga alternativen" är idag godkänt i någon produkt. Det innebär att inför det första godkännandet krävs omfattande studier på både försöksdjur och människa. Sådana studier tar vanligtvis

flera år att genomföra. Många av dessa studier är specifika för drivgasen men en del studier krävs också för den enskilda produkten. En ändringsansökan för att byta drivgas måste vidare göras för varje produkt.

För att säkerställa att patienterna i Europa har tillgång till säkra och effektiva läkemedel behöver ett scenario där det visar sig, i studierna i djur och/eller människa, att de nya drivgaserna inte är säkra, tas i beaktande. Innan studierna är gjorda kan vi inte uttala oss om hur säkra drivgaserna är för exempel användning i små barn eller för användning under lång tid. Om en bred introduktion på marknaden förhindras på grund av säkerhetsproblematik, är det nödvändigt att godkända produkter får finnas kvar på marknaden i tillräcklig omfattning. En eventuell reglering eller förbud måste vara kopplat till att det finns godkända alternativ för alla patientgrupper.

Ett normalt förlopp inom läkemedelsgodkännande är att särskilt känsliga populationer (till exempel små barn) inkluderas först efter det att man till skaffat sig erfarenhet av produkten i exempel vuxna och äldre barn. Det är därför viktigt att inte bara godkännande av produkter med alternativ drivgas beaktas utan det måste säkerställas att dessa produkter kan användas av alla berörda patientkategorier.

Märkning och produktinformation för dosaerosoler för farmaceutiskt bruk (Kapitel III, Artikel 12)

I artikel 12, punkt 1 (f) framgår att aerosolbehållare som innehåller fluorerade växthusgaser, inklusive dosinhalatorer, endast får släppas ut på marknaden om de är försedda med märkning. Av artikel 12, punkt 3 ska märkningen innehålla följande information

- a) En uppgift om att produkten eller utrustningen innehåller fluorerade växthusgaser eller att dess funktion kräver sådana gaser.
- b) Den vedertagna beteckningen för den fluorerade växthusgasen, eller om det inte finns någon sådan beteckning, den kemiska beteckningen.
- c) Från och med den 1 januari 2017, mängden, uttryckt i vikt och i koldioxidekvivalenter, fluorerade växthusgaser som produkten eller utrustningen innehåller eller den mängd fluorerade växthusgaser för vilken utrustningen har utformats samt dess gasers faktor för global uppvärmningspotential.

På inhalationsprodukter idag står vilken drivgas produkten innehåller (punkt b) men inte att det är en fluorerad växthusgas (a) eller mängden och vilken global uppvärmningspotential gasen har (c). Mängden hjälpämnen i ett läkemedel är idag skyddat av affärssekretess. Läkemedelsverket bedömer därför att föreslagen märkning för dosaerosoler inte är genomförbar om inte avsteg från affärssekretessen kan göras. Kommissionens förslag bör i detta hänseende utredas avseende dess förenlighet med särskilt Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (humanläkemedelsdirektivet) i vilken märkning av bland annat läkemedelsförpackningar och behållare regleras i dagsläget.

Läkemedelsverket anser vidare att den föreslagna förändringen kräver en tydlig implementeringstid som är tillräckligt lång (uppskattningsvis 3 år) då ändringsprocesserna är tidskrävande. Då detta berör ett flertal företag är det också önskvärt att en vägledningstext tas fram, lämpligtvis genom EMA för att få en harmoniserad text i EU.

Medicintekniska produkter

Även om medicintekniska produkter inte påverkas direkt av Kommissionens förslag påverkas de indirekt. För att kunna reglera och dosera anestesimedel och läkemedel till patient används medicintekniska produkter, till exempel anesthesiutrustning med tillhörande tillbehör och andningsbehållare (spacer) till inhalatorer. Utbyte av anestesimedel mot mer klimatvänliga alternativ kan leda till att medicintekniska produkter behöver konstrueras om och ny CE-märkning, enligt förordning (EU) 2017/745 om medicintekniska produkter, genomförs. På samma sätt påverkas medicintekniska produkter som behöver designas om för att minska utsläpp av f-gaser. Ändringar och ny CE-märkning av medicintekniska produkter tar tid, vilket under en övergångsperiod kan leda till brist på produkter. För att undvika bristsituation rekommenderar Läkemedelsverket att tillgången till medicintekniska produkter som används i kontakt med f-gaser beaktas.

Lagtekniska aspekter

Läkemedelsverket anser att reglering av användning av läkemedel samt regleringar av märkning och produkt- och utrustningsinformation för aerosolbehållare kopplade till medicinsk tillämpning bättre regleras i humanläkemedelslagstiftningen och därför bör undantas från kommissionens förslag på reviderad f-gasförordning. Detta för att underlätta för alla intressenter som har att tolka och tillämpa bestämmelserna. Sådana regleringar bör beaktas i den pågående revideringen av humanläkemedelsdirektivet. I annat fall bör det övervägas att införa hänvisningar på lämpliga ställen i humanläkemedelslagstiftningen till den föreslagna regleringen i f-gasförordningen.

Märkning av och produktinformation för läkemedel regleras idag bland annat genom bestämmelserna i avdelning V i humanläkemedelsdirektivet. Att, som i Kommissionens förslag, reglera märkningen av aerosolbehållare kopplade till medicinsk tillämpning i en separat förordning vore inkonsekvent och skulle försvåra tolkningen och tillämpningen av bestämmelsen.

Detta yttrande har beslutats av Chefsjurist Joakim Brandberg efter föredragning av Utredare Malin Berglind. I den slutliga handläggningen har även Rolf Gedeberg, Johanna Henriksnäs, Christian Spångberg, Ulrika Carlander, Anna Hillgren, Karolina Törneke, Johanna Karlsson Sundbaum och Elin Dahlén deltagit.

På Läkemedelsverkets vägnar

Joakim Brandberg

Malin Berglind

Detta beslut har hanterats digitalt och är därför inte undertecknat