

**Yttrande över remissen  
”EU-läkemedelslagstiftning:  
Kommissionens förslag på  
förordning och direktiv om  
humanläkemedel”  
(Dnr S2023/01768)**

Datum: 2023-09-28

Dnr: 3.4.1-2023-045970



**LÄKEMEDELSVERKET**  
SWEDISH MEDICAL PRODUCTS AGENCY



Citera gärna Läkemedelsverkets rapporter, men kom ihåg att uppge källa:  
Läkemedelsverket, rapportens namn och år.

Läkemedelsverket, September 2023  
Diarienummer: 3.4.1-2023-045970  
Postadress: Box 26, 751 03 Uppsala  
Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala  
Telefon: 018-17 46 00  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

# Innehåll

<b>1. Sammanfattning.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Övergripande synpunkter .....</b>	<b>6</b>
2.1. Rättsakternas indelning .....	6
2.2. Tillämpningsområde .....	7
2.3. Övergångsbestämmelser .....	8
2.4. Definitioner .....	9
<b>3. Regulatoriska processer .....</b>	<b>15</b>
3.1. Legal grund .....	15
3.2. Krav på sökande .....	16
3.3. GMO i Kliniska prövningar.....	17
3.4. Djurförsök, 3R (replace, reduce, refine).....	17
3.5. Val av godkännandeprocédur.....	18
3.6. MRP-proceduren .....	18
3.7. DCP-proceduren .....	18
3.8. Inkludering av ytterligare MS i DCP/MRP-ansökan.....	18
3.9. Tillgång till rå-data från kliniska prövningar.....	19
3.10. Oberoende data .....	19
3.11. Möjlighet att avbryta utvärderingen av en omogen/bristfällig ansökan .....	19
<b>4. Tillgång till säkra och effektiva läkemedel till rimligt pris.....</b>	<b>20</b>
4.1. Parallellimport .....	20
4.2. Compassionate use.....	20
4.3. Licenser .....	20
4.4. Sjukhusundantag.....	21
<b>5. Förbättrad läkemedelsförsörjning och hantering av brister... </b>	<b>22</b>
<b>6. Regulatoriska incitament för innovation.....</b>	<b>23</b>
6.1. Dataskyddsperioder och marknadsexklusivitet .....	23
6.2. Ökat regulatoriskt stöd för utveckling av lovande läkemedel.	25
<b>7. Förenklingar och undanröjande av dubbelarbete .....</b>	<b>27</b>
7.1. Förnyelse .....	27
7.2. Riskminimeringsplan (RMP) .....	28
7.3. Additional monitoring.....	28
7.4. Sunset Clause.....	28

7.5. PSUR (periodiska säkerhetsuppdateringar).....	28
7.6. Bipacksedel och märkning.....	29
7.7. Active Substance Master File .....	30
7.8. Hjälppännen.....	32
<b>8. EMA struktur och arbetssätt.....</b>	<b>32</b>
8.1. Kommittéer och arbets- och expertgrupper.....	32
8.2. Externa experter.....	33
8.3. Överenskommelse om datum för ansökan .....	34
8.4. Kortad utredningstid till 180 dagar .....	34
<b>9. Ett framtidssäktrat regelverk.....</b>	<b>35</b>
9.1. Regulatorisk sandlåda .....	35
9.2. Nya tillverkningsmetoder .....	35
9.3. Plattformsteknologier.....	35
9.4. Adapted framework .....	36
9.5. Användning och befogenheter vad gäller hälsodata .....	36
<b>10. Miljömässigt hållbara läkemedel .....</b>	<b>37</b>
10.1. Miljöriskbedömning (ERA).....	38
10.2. Miljörisk som grund för avslag eller återtag av försäljningstillstånd.....	39
10.3. Miljöriskhantering och miljöriskreducerande åtgärder .....	39
10.4. ERA-data för äldre läkemedel, monografisystem och tillgänglighet av ERA-data .....	40
10.5. Miljöstudier efter försäljningstillstånd .....	40
10.6. Tillfälligt förbjudande av användning.....	40
<b>11. Bekämpande av antimikrobiell resistens .....</b>	<b>41</b>
11.1. Utbildningsmaterial och Patientinformation för antimikrobiella läkemedel.....	41
11.2. Receptstatus för antimikrobiella läkemedel.....	41
11.3. Tillverkning av antimikrobiella läkemedel.....	41
<b>12. Särlekemedel och barnläkemedel.....</b>	<b>42</b>
12.1. Särlekemedel .....	42
12.2. Barnläkemedel .....	43
<b>13. Tillsyn .....</b>	<b>44</b>
<b>14. Kombinationsprodukter .....</b>	<b>45</b>
14.1. Farmakovigilans för kombinationsprodukter .....	46

<b>15. Växtbaserade läkemedel .....</b>	<b>46</b>
<b>16. Radiofarmaka .....</b>	<b>47</b>
<b>17. Produktdatabas.....</b>	<b>47</b>
<b>18. Påverkan på / av annan europeisk lagstiftning.....</b>	<b>48</b>
18.1. European Health data Space (EHDS) .....	49
18.2. Patent och SPC.....	49
18.3. SoHO-lagstiftning .....	50
18.4. HTA-förordningen.....	50
18.5. Avgiftsförordning humanläkemedel.....	51
18.6. Medicinteknik-förordningen .....	51
18.7. Ändringsförordningen .....	51
<b>19. Budgetära konsekvenser .....</b>	<b>51</b>
<b>20. Förkortningar och begrepp .....</b>	<b>53</b>
<b>21. Referenser.....</b>	<b>54</b>

## 1. Sammanfattning

Läkemedelsverket stödjer Europeiska kommissionens övergripande målsättningar för den nya lagstiftningen och välkomnar flera av initiativen (bl. a. de som tas för ökad miljömässig hållbarhet och minskad antimikrobiell resistens, liksom strävan att framtidssäkra regelverket och åstadkomma förenklingar).

En genomgående förändring i förslagen är att den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Europeiska kommissionen (nedan benämnd kommissionen) ges mer mandat och uppgifter, och att de nationella myndigheternas inflytande minskar, vilket är i linje med en redan pågående trend. Operativa kärnfunktioner som idag utförs genom medlemsstaternas samarbete, där EMA har en koordinerande roll, flyttas i flera fall till EMA. Parallellt ökas kraven på administrativ hantering och rapportering från de nationella myndigheterna. Kommissionen ges i förslaget ett långtgående mandat att genom delegerade akter förändra lagstiftningen. Det är samtidigt en fördel att ha möjlighet att anpassa lagstiftningen genom delegerade akter, eller ännu hellre genomförande-akter som lättare kan uppdateras vid behov, exempelvis utifrån teknikutveckling.

Läkemedelsverket anser att den genomgripande förändringen genom förskjutning mot mer mandat och uppgifter till EMA, medför risk för att de nationella myndigheternas möjlighet att upprätthålla kompetens och tillgång till egen expertis försämras. Läkemedelsverket ser dessutom en risk för sämre möjligheter att tillgodose nationella behov inom läkemedels- och hälsovårdssektorn. Det kan få konsekvenser för det enskilda landets möjlighet att ge regulatoriskt stöd till såväl nationell industri som hälso- och sjukvård, och på längre sikt utvecklingen av innovation nationellt i medlemsländerna. De nationella läkemedelsmyndigheterna riskerar också att förlora värdefull kunskap om vad som pågår nationellt, t ex avseende utvecklingen i små och medelstora företag (SME, small and medium sized enterprise) i medlemsstaten. Denna typ av insyn har även betydelse för den nationella myndighetens tillsynssamverkan med andra myndigheter som utövar nationell tillsyn över hälso- och sjukvården. Samtidigt som det kan finnas effektiviseringsvinster med en centralisering av arbetet, kan det ge en långsammare hantering. EU går mot en ökad harmonisering och samverkan mellan medlemsstaterna, vilket också stärker EUs position globalt. En ökad harmonisering ger också förutsättningar för ökad centralisering. Ställningstagande avseende centralisering behöver tas på nationell nivå.

Det nya förslaget inför ett flertal nya värderande termer och begrepp som ska utvärderas som grund för t ex dataskydd. Läkemedelsverket förutser svårighet att upprätta transparenta och prediktiva kriterier för denna typ av klassificering. Att utvidga antalet regulatoriska bedömningar som måste göras på sådan grund, leder till risk för godtycke.

## **2. Övergripande synpunkter**

### **2.1. Rättsakternas indelning**

Förslaget till direktiv innehåller huvudsakligen alla krav för godkännande, övervakning, märkning och skyddstider, utsläppande på marknaden och andra regleringsförfaranden för alla läkemedel som är godkända på EU- och nationell nivå. I direktivet inordnas även relevanta delar av barnförordningen (förordning 1901/2006).

Förordningsförslaget fastställer särskilda regler (utöver dem i direktivet) för läkemedel som är godkända på EU-nivå, särskilt de mest innovativa. Den fastställer också reglering för hantering av kritiska brister och försörjningstrygghet av kritiska läkemedel och reglerar EMAs roll och struktur.

Förordningsförslaget inkluderar barn- och sär läkemedel, och ersätter de tidigare förordningarna (EU) nr 726/2004 (EMA), 141/2000 (sär läkemedel) och 1901/2006 (barnläkemedel), samt inför ändringar i förordningarna 1394/2007 (Avancerade terapier, ATMP) och 536/2014 (Kliniska prövningar).

Kommissionen har valt att integrera barn- och sär läkemedel i den generella läkemedelslagstiftningen, eftersom samma generella krav bör gälla alla läkemedel oavsett patientgrupp. Övriga specifika särkrav som gäller barn- och sär läkemedel införs i den nya förordningen.

Läkemedelsverket stödjer ambitionen från kommissionen att ta ett så omfattande grepp som möjligt på läkemedelsområdet, och att samtidigt minska antalet rättsakter i och med inkluderingen av barn- och sär läkemedelsförordningarna. Lagstiftningen behöver anpassas till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och även hantera identifierade brister, förslag på förändringar, samt behov från patienter, hälso- och sjukvård och samhället generellt.

Kommissionens förslag innebär att man, till skillnad från den veterinära lagstiftningen, behåller konstruktionen med uppdelning i förordning och direktiv. Den fortsatta uppdelningen i direktiv och förordning innebär en utmaning i att få en överblick över gällande regelverk, då dessa akter måste läsas parallellt för få den kompletta bilden.



Läkemedelsverket är en myndighet som hanterar både humana och veterinära läkemedel. Direktiv öppnar upp för nationella tolkningar, vilket resulterar i en ökad regulatorisk börda framför allt för företag, samtidigt som det ger ökad möjlighet till nationell anpassning av regelverket.

## 2.2. Tillämpningsområde

I direktivets artikel 1 saknas en motsvarighet till artikel 2.9 i lagstiftningen för veterinärmedicinska läkemedel, förordning (EU) 2019/6, där följande anges: ”Ingenting i denna förordning ska hindra en medlemsstat från att på sitt territorium behålla eller införa någon som helst kontrollåtgärd som den finner lämplig när det gäller narkotika (inklusive nationellt klassificerade narkotika) och psykotropa ämnen.” För att reglerna i det nya direktivet inte ska påverka svensk narkotikalagstiftning på oförutsett eller oönskat sätt bör en motsvarande artikel tas in i humandirektivet. Det saknas också en sådan skrivning i förordningsförslaget, en motsvarande skrivning bör därför införas även i förordningens artikel 1.

Läkemedelsverket stödjer den föreslagna beskrivningen i artikel 1.2 i direktivet, av vilka produkter som direktivet ska tillämpas på. Nu gällande direktiv ska, till skillnad från förslaget, enbart tillämpas på läkemedel som har tillverkats på industriell väg eller som har tillverkats med hjälp av en industriell process. Idag tillverkas allt fler läkemedel i mindre skala eller special-anpassas för enskilda patienter vid tillverkningen. Det är viktigt att det är tydligt att huvudregeln är att alla läkemedel ska följa direktivet. Att ta bort avgränsningen gör det lättare för både företag, hälso- och sjukvård och myndigheter att förstå vilka produkter som direktivet gäller för.

Direktivets artikel 1.3 motsvarar artikel 2.3 i 2001/83. I artikel 1.3 saknas dock bestämmelsen att direktivets avsnitt om tillverkning och import även ska tillämpas på läkemedel enbart avsedda för export. Eftersom artikel 1.2 i det föreslagna direktivet begränsar tillämpningsområdet till läkemedel som är avsedda att släppas på EU-marknaden blir läkemedel avsedda för export oreglerade i EU-rättsakten. Att exportläkemedel är oreglerade är olämpligt också i ljuset av de avtal om ömsesidigt erkännande av inspektioner som kommissionen ingått med tredje länder, t.ex. USA, Australien, Kanada, Japan, Israel. Avtalen bygger på att dessa länder kan lita på de europeiska myndigheternas nationella inspektioner.

I artikel 1.3 har man även lagt till ”*starting material*” som definieras i art. 4.4 som allt material som används för tillverkning eller extrahering av aktiv substans. ”*Intermediate products*” ska också omfattas av bestämmelserna i direktivets kapitel XI om tillverkning och import.

Detta motsvarar vad som anges i nu gällande art. 2.3. I direktiv 2001/83 finns dock även art. 3.4 som anger att ”*intermediate products intended for further processing by an authorized manufacturer*” **inte** omfattas av direktivets regler. Det saknas en motsvarighet till detta undantag i direktivförslaget.

Läkemedel tillverkade på apotek, så kallade extempore-läkemedel, undantas fortsatt från direktivets tillämpningsområde (direktivets artikel 1.5). Detta gäller både ”individuell extempore”, d.v.s. läkemedel tillverkade enligt en förskrivning till en specifik patient, och ”lagerberedningar”, där läkemedlen tillverkas enligt en farmakopé. Definitionerna av extempore-läkemedel är innehållsmässigt oförändrade. För lagerberedningar innebär detta att de fortsatt måste utdelas direkt av det apotek som tillverkat det till de patienter som betjänas av detta apotek. Det tas alltså inte hänsyn till att man t.ex. i Europarådsresolutionen om kvalitetskrav för apoteksberedda läkemedel, Resolution CM/Res(2016)1), räknar med att beredande och expedierande apotek inte måste vara ett och samma.

### **2.3. Övergångsbestämmelser**

Övergångstiden för direktivet respektive förordningen är satta till 18 månader, vilket enligt Läkemedelsverket är en kort tid för en så omfattande förändring.

Det bör tydliggöras vad som avses med ”*placed on the market*” och ”*made available on the market*” i direktivets artikel 218.4. Motsvarande bestämmelser i lagstiftningen för veterinärmedicinska läkemedel, förordning (EU)2019/6 (bl.a. artikel 152.2) har lett till många diskussioner och tillämpningsproblem.

Det bör även övervägas om det behövs en övergångsbestämmelse för referensprodukter som är godkända enligt det gamla regelverket, se artikel 4.1.12 som anger att det bara kan vara produkter godkända enligt artikel 5 i enlighet med artikel 6 i det nya direktivet.

Läkemedelsverket stödjer förslaget i direktivets artikel 23.1-2 att ERA-data ska tas fram för läkemedel godkända före 2005. Läkemedelsverket stöder också utvecklingen av ett program och att ERA-data lämnas in i en prioriteringsordning, men menar att målet ska vara att ERA-data ska finnas för alla godkända läkemedel.

Skälssats 73 och 74 samt artikel 23.2 i direktivet. Det återstår att utveckla kriterier för urval och prioritering av äldre läkemedel till programmet. Definitionen av ”risk-baserad” i dessa sammanhang behöver klargöras så att även s.k. hazard-baserade kriterier ingår för att omfatta till exempel substanser som är persistenta, bioackumulerande och giftiga eller hormonstörande.

## 2.4. Definitioner

Kommissionen föreslår i direktivets artikel 4.2 att några av definitionerna i direktivet ska kunna ändras genom delegerade akter. Läkemedelsverket är positiv till denna möjlighet för att i framtiden kunna göra justeringar i och med vetenskapliga och tekniska framsteg, så att rätt produkter omfattas av lagstiftningen. Enligt skrivningen i förslag till regleringen får kommissionen enbart inskränka vad som omfattas av en definition och inte utöka omfattningen. Detta kan innebära en begränsning och ett problem i framtida diskussioner om en definition bedöms inte spegla vilka produkter som bör omfattas av en viss definition. Det är även nödvändigt att beakta att denna möjlighet flyttar över viss beslutanderätt från medlemsstaterna till kommissionen.

Läkemedelsverket instämmer i förslaget i förordningens artikel 61 att ge EMA i uppdrag att utfärda rekommendationer om en produkt är ett läkemedel eller inte på förfrågningar från utvecklare eller nationella myndigheter. Då många produkter planeras släppas ut i flera länder inom EU skulle detta underlätta både för företag och nationella myndigheter. En viktig princip är att det är medlemsstaterna som beslutar om en produkt är ett läkemedel eller inte, men för vissa produkter vore en tydligare harmonisering önskvärd. En rekommendation vore då ett värdefullt verktyg. Enligt förslaget kan rekommendationer enbart utfärdas för produkter som skulle kunna omfattas av kravet på centralt godkännande. Läkemedelsverket ser hellre att en rekommendation kan utfärdas även för andra humanläkemedel. En sådan möjlighet finns exempelvis för veterinärmedicinska läkemedel utifrån artikel 144 (d) i EU-förordning 2019/6.

I ärenden som rör om en produkt är ett läkemedel eller inte är det av yttersta vikt att det sker en dialog mellan de experter och grupperingar som är ansvariga för de berörda produktgrupperna. I förslaget finns krav på att EMA ska konsultera berörda expertgrupper om så anses lämpligt. Detta är ett bra förslag. Dock är det tveksamt om detta räcker. Det saknas exempelvis motsvarigheten till artikel 4.3 i EU-förordning 2017/745 om medicintekniska produkter, där kommissionen åläggs att säkerställa att medlemsstaterna delar kunskap mellan olika produktkategorier, däribland läkemedel.

Det vore också önskvärt att det i lagstiftningen är tydligt att EMA har mandat att uttala sig i frågan om regulatorisk status vid förfrågningar från grupperingar för andra produktgrupper, särskilt medicintekniska produkter samt ämnen av mänskligt ursprung.

Läkemedelsverket instämmer i förslaget att kommissionen ska kunna fatta beslut om en produkts regulatoriska status (förordningens artikel 62). Detta vore ett värdefullt verktyg i de fall produkten är avsedd att släppas ut på marknaden i flera medlemsstater och bedömningarna om regulatorisk status väsentligt skiljer sig åt. Sådana beslut skulle därmed underlätta både för nationella myndigheter och företag. Då processen innebär en inskränkning av medlemsstaternas beslutanderätt är det viktigt att den enbart kan användas i undantagsfall.

Läkemedelsverket stödjer formuleringen av de flesta av förslagets definitioner, med undantag av följande definitioner:

### **Substanser**

Läkemedelsverket stödjer förslaget att lägga till svampar (fungi) som exempel på substanser i direktivets artikel 4.1(2f). Däremot är det viktigt att det inte formuleras på ett sätt som står i konflikt med vilka läkemedel som är växtbaserade läkemedel. I definitionen av växtbaserade material anges svampar som exempel. Läkemedelsverkets nuvarande tolkning är att detta inte inkluderar jästsvampar och anser att detta synsätt ska behållas och gärna anges i lagstiftningen. Lämpligast förtydligas detta i definitionen av växtbaserat material.

### **Funktionella hjälpämnen**

För vissa innehållsämnen, som förvisso påverkar kroppen men som inte i sig själva står för den terapeutiska effekten, kan det vara motiverat att ställa särskilda krav. Läkemedelsverket instämmer därför i förslaget i direktivets artikel 4.1(6) att införa en ny kategori av hjälpämnen med separata krav, så kallade ”*functional excipients*”. För dessa ämnen föreslås det att inte ställas lika höga kvalitetskrav som för aktiva substanser, men högre krav än för andra hjälpämnen. Utifrån skillnaden i kvalitetskrav är det viktigt att det i lagstiftningen är tydligt vilka hjälpämnen som avses. Den föreslagna definitionen är väldigt bred och omfattar alla hjälpämnen som bidrar till eller förbättrar läkemedlets funktion, eller har en effekt som är underordnad den aktiva substansen, och som inte har någon egen terapeutisk effekt. Med en så bred definition finns en risk att alltför många hjälpämnen skulle omfattas av höjda kvalitetskrav, även sådana ämnen där höjda krav inte kan anses motiverade. Även termen ”*functional excipient*” kan bidra till missförstånd av vilka ämnen som avses.

## **Biologiska läkemedel**

Kommissionen föreslår i direktivets artikel 4.1(14) en omformulerad definition av ”biologiskt läkemedel” som mer fokuserar på det aktiva ämnets komplexitet än dess ursprung och tillverkningsprocess.

Kommissionen föreslår också att flytta definitionen till direktivets huvuddel i stället för att finnas i bilaga. Läkemedelsverket instämmer i att detta är bra förändringar. Förslaget på ny definitionen är formulerad så att den kräver en bedömning i det enskilda fallet, där ämnets komplexitet och behov av kvalitetskrav ska vara avgörande. Redan idag bedöms vissa ämnen av enklare karaktär som att inte vara biologiska läkemedel och förändringen skulle tydliggöra denna möjlighet. En bedömning i det enskilda fallet kommer dock kräva bra vägledningsdokument för att underlätta tolkningar för företag och myndigheter, då det annars är risk för skillnader i bedömningar om vad som är ett biologiskt läkemedel mellan olika medlemsstater. Den exakta ordalydelsen av definitionen behöver noggrant analyseras och bevakas i förhandlingarna och möjligtvis kan vissa förtydliganden göras redan i definitionen. Exempelvis är växtbaserade läkemedel inte biologiska läkemedel, trots sitt biologiska ursprung, och denna avgränsning bör tydligt framgå antingen i lagstiftning eller i vägledning.

## **Antimikrobiellt läkemedel**

Då det ställs ytterligare krav på läkemedel mot mikroorganismer är Läkemedelsverket positiv till att det införs en definition i direktivets artikel 4.1(22) av ”*antimicrobial*”. Det kan konstateras att definitionen inte helt motsvarar definitionen av antimikrobiellt medel i lagstiftningen för veterinärmedicinska läkemedel, förordning (EU) nr 2019/6, där även medel mot protozoer inkluderas. Det är bra om definitionerna är samma om tanken är att samma läkemedel ska omfattas.

## **Kombinationsprodukter**

Läkemedelsverket stödjer förslaget att dela upp kombinationsprodukter läkemedel-medicinteknik i integrerade produkter enligt artikel 4.1(23) och införa en ny definition i artikel 4.1(25) avseende sampackade produkter och läkemedel som ska användas tillsammans med en specifik medicinteknisk produkt. På så sätt blir det enklare att införa specifika krav för de olika produktkategorierna och skillnaden mellan en integrerad produkt och en sampackad produkt tydliggörs. Läkemedelsverket föreslår däremot att artikel 4.1(25) delas upp i två olika definitioner, det vill säga en separat definition för “*medicinal product presented in a package with a medical device*” och en definition för “*medicinal product to be used with a specific medical device*”.

En definition bör definiera enbart en typ av produkt, då det annars blir svårt att hänvisa till enbart den ena produkttypen liksom att ha specifika krav kopplat till enbart en av dem.

Däremot är det utifrån förslaget svårt att förstå vilka produkter som faller under vilken av punkterna i 4.1(23a) respektive (b) och artikel 4.1(25).

För att tydliggöra vad skillnaden är mellan punkterna (a) och (b) bör begreppet ”*administered*” i artikel 4.1(23) beskrivas. Det är också svårt att förstå vad skillnaden är mellan ”*integral product*” i punkt (a) jämfört med ”*single integral product*” i punkt (b).

Avseende begreppet ”*medicinal product in exclusive use with medical devices*” är Läkemedelsverket generellt sett positiv till att begreppet är brett för att täcka in möjliga framtida kombinationer av produkter, men det behöver förtydligas vad som menas med ”*specific medical device*”.

Begreppet blir annars för otydligt avseende vilka kombinationer som omfattas av definitionen. Skulle det exempelvis räcka med att innehavaren av försäljningstillståndet (MAH) anger att produkterna ska användas tillsammans för att definitionen ska vara uppfylld? MAH skulle potentiellt kunna ange att en helt vanlig infusionspump ska användas tillsammans med läkemedlet även om pumpen i sig är tillverkad och CE-märkt för att kunna användas för flera olika läkemedel.

### **Immunologiska läkemedel**

Läkemedelsverket instämmer i förslaget i direktivets artikel 4.1(27) att omformulera definitionen av immunologiskt läkemedel. Läkemedelsverkets bedömning är att förslaget inte innebär någon förändring i sak av vad som omfattas av definitionen. De exempel som tidigare ingick i definitionen var dock ålderdomliga och Läkemedelsverket förespråkar en översiktlig definition utan exempel, så som nu har föreslagits. Läkemedelsverkets stödjer också förslaget på en separat definition för ”*allergen product*”, artikel 4.1(8), vilken vi bedömer motsvarar den som tidigare ingick i definitionen av immunologiskt läkemedel.

### **Vaccin**

Läkemedelsverket instämmer i förslaget i direktivets artikel 4.1(28) att införa en definition av vaccin och den föreslagna omfattningen av definitionen. I nuläget används ibland begreppet vaccin även vid behandlingar av andra sjukdomar, t.ex. inom onkologi. Läkemedelsverket förespråkar att begreppet förbehålls sjukdomsprevention och behandlingar av infektionssjukdomar, så som kommissionen har föreslagit.

## Läkemedel för genterapi

Läkemedelsverket instämmer i förslaget i direktivets artikel 4.1(29) att flytta definitionen av ”läkemedel för genterapi” till huvuddokumentet av direktivet, i stället för att finnas i annex. Läkemedelsverket instämmer även i att definitionen behöver omformuleras för att täcka in nuvarande och framtida teknologier för genterapi.

Den föreslagna definitionen bedöms på ett bra sätt omfatta de läkemedel som Läkemedelsverket anser ska godkännas utifrån de särskilda krav som ställs för läkemedel för genterapi. Då det inte går att förutsäga vilka teknologier som utvecklas i framtiden är det bra att definitionen inte är kopplad till specifika teknologier eller metoder för tillverkning. I linje med detta föreslår kommissionen att ta bort avgränsningen att läkemedel för genterapi ska vara biologiska läkemedel, vilket Läkemedelsverket också stödjer. Definitionen tycks vidare vara tillräckligt öppen för att också omfatta de teknologier som kan komma att utvecklas. Ytterligare specificeringar kan sedan göras i vägledningsdokument eller rekommendationer. Den exakta ordalydelsen av definitionen behöver noggrant analyseras och bevakas i förhandlingarna, då enstaka ord och formuleringar avgör om vissa specifika läkemedel omfattas av definitionen eller inte.

## Växtbaserat läkemedel

Den nu föreslagna definitionen i direktivets artikel 4.1(67) av en tidigare inte använd term (*”corresponding traditional herbal medicinal product”*) innebär att begreppet *”corresponding product”* snävas in betydligt, vilket kommer få stora konsekvenser för ansökan som traditionell växtbaserat läkemedel.

## Brist

Läkemedelsverket är positiv till att det i förordningens artikel 2.14 införs en definition av brist (*”shortage”*). Dock är det viktigt att definitionen är tydlig och den föreslagna definitionen öppnar upp för en skillnad mellan medlemsstaterna över hur det ska tolkas att tillgången inte möter efterfrågan. Den föreskrivna definitionen överensstämmer heller inte helt med den som finns i förordning (EU) 2022/123 om en förstärkt roll för Europeiska läkemedelsmyndigheten vid krisberedskap och krishantering avseende läkemedel och medicintekniska produkter. Det är viktigt att regelverken och andra EU-initiativ inom området läkemedelsbrister harmoniserar.

Läkemedelsverket är positiv till att det införs en definition av *”critical shortage* och *critical shortage in Member State”* i förordningens artikel 2.15 respektive 2.16.

De föreslagna definitionerna motsvarar dock inte helt de situationer som gäller för kritiska läkemedel enligt de nuvarande vägledningarna från EMA, 2016 EMA/24304/2016, vilket idag används för att bedöma om något är en kritisk bristsituation.

Liksom definitionen för ”*shortage*” öppnar denna definition upp för olika tolkningar i olika EU-länder, exempelvis när det inte kan anses finnas ett lämpligt alternativ, när det inte finns utbytbara alternativ, eller när annan förpackning, styrka eller annat läkemedel inte finns tillgängligt. Även begrepp som ”*a shortage cannot be resolved*” samt kriterier för vilka kritiska brister som ska samordnas inom EU behöver förtydligas. Det är viktigt att dessa definitioner blir tydliga och ordalydelseerna behöver analyseras noggrant vid förhandlingarna. Eventuellt kan förtydliganden göras i vägledning.

### **Otillfredställt medicinskt behov (Unmet medical need)**

Begreppen ”*Unmet Medical Need*” (UMN) och ”*High Unmet Medical Need*” (HUMN) är centrala i förslaget och innebär att regulatoriska ”pre”-bedömningar behöver göras. Enligt artikel 83 direktivet, bedöms ett otillfredsställt medicinskt behov (UMN) för indikation som är för en livshotande eller allvarligt försvagande sjukdom finnas när det saknas läkemedel eller den inte ger tillräcklig effekt. Användningen av ett läkemedel som resulterar i en meningsfull minskning av sjuklighet eller dödlighet för den relevanta patientpopulationen uppfyller ett UMN. Ett säräkemedel anses uppfylla ett UMN, enligt artikel 83. I skälssats 39 i förordningen anges att vetenskapliga riktlinjer för UMN ska tas fram. Detta nämns också i förordningens skälssats 67, liksom att bedömning ska göras om läkemedlet har potential att vara ett stort terapeutiskt framsteg med avseende på ett UMN. I förordningens skälssats 20 nämns att läkemedel som möter kriterier för UMN ska hanteras skyndsamt och ges stöd. I inledningen till förordningen s. 17 nämns att (H)UMN-läkemedel ska få en utökad vetenskaplig och regulatoriskt stöd inför godkännande samt kunna gå en snabbare regulatorisk väg. Läkemedelsverket anser att om ett snabbspår kommer att tillämpas för (H)UMN och säräkemedel ska ingå per automatik, bör kriterierna för säräkemedel ses över ytterligare för nå avsedd effekt med lagstiftningen, dvs nå de mest behövande patientgrupperna, t ex lägre prevalens.

Läkemedelsverket stödjer inte förslaget i förordningens artikel 70.1 att införa en gradering av begreppet medicinskt behov, ”*unmet medical need*” (UMN) respektive ”*high unmet medical need*” (HUMN).



Det har visat sig vara mycket svårt att upprätta transparenta och prediktiva kriterier för denna typ av bedömningar. I förslaget finns ytterligare värderande termer ”*meaningful reduction in disease morbidity or mortality*” och ”*exceptional therapeutic advantage*”.

Att utvidga antalet regulatoriska bedömningar som måste göras på sådan grund, leder till större risk för godtycke i bedömningarna. Därutöver ökar den administrativa bördan då tid för marknadsskydd ska etableras baserat på denna bedömning.

### 3. Regulatoriska processer

#### 3.1. Legal grund

Läkemedelsverket välkomnar att det blir en ökad tydlighet mellan vilka ansökningar som ska skickas in som generika (direktivets artikel 9) respektive hybrid (direktivets artikel 10). Läkemedelsverket uppfattar förslaget som att alla ansökningar med samma styrka och läkemedelsform som referensläkemedlet och där ekvivalens har visats, oavsett hur, skulle kunna skickas in enligt artikel 9 (generika) framöver.

Läkemedelsverket inser behovet av att fortsatt ha möjlighet att hänvisa till en europeisk referensprodukt i vissa situationer (artikel 9.3 i direktivet), men vill introducera en möjlighet för en medlemsstat att, i en generisk ansökan, signalera risk för folkhälsan även för (avsaknad av) data från referensprodukten. Detta kan exempelvis göras genom att skriva in i direktivet att ett hänskjutande till CHMP enligt artikel 39 eller 95 i direktivet startar automatiskt i dessa situationer samt att nationell myndighet inte behöver utfärda nationellt godkännande för ansökt generikum förrän beslut har fattats i hänskjutningsärendet.

Läkemedelsverket stödjer den nya formuleringen av legal grund för jämförbara biologiska läkemedel liksom att dokumentationskraven hanteras i riktlinjer (artikel 11 i direktivet). Läkemedelsverket välkomnar också förslaget i direktivets artikel 12, till en separat legal grund för jämförbara biologiska läkemedel som liknar en biologisk referensprodukt men har en förändring i styrka, läkemedelsform, administreringsväg eller indikation, s.k. bio-hybrid.

Läkemedelsverket stödjer förslaget att bibliografiska ansökningar (”*well established use*”) klassas om från komplett ansökan till förkortad ansökan enligt direktivets artikel 13.

En konsekvens av detta är att ett läkemedel godkänt via denna legala grund inte längre kan vara referensprodukt, vilket är rimligt med tanke på att en bibliografisk ansökan inte innehåller egna prekliniska eller kliniska studier utan hänvisar till publicerad litteratur. Det är dock viktigt att kraven på att visa effekt och säkerhet inte blir lägre när bibliografiska ansökningar klassas om från komplett ansökan till förkortad ansökan.

För växtbaserade läkemedel som innehåller extrakt som aktiv substans och därmed en mångfald av substanser är det i princip omöjligt att visa bioekvivalens och ansöka som generika. Det är därför Läkemedelsverkets ståndpunkt att växtbaserade läkemedel fortsatt ska kunna ansöka som ”*well-established use*”, med bibehållna krav på visad effekt och säkerhet.

Läkemedelsverket instämmer också i förslaget att begränsa användningen av denna legala grund till fall där det inte finns eller har funnits någon godkänd referensprodukt. Ansökningar för substanser där det finns/har funnits en referensprodukt bör skickas in som generika- eller hybrid-ansökan. Läkemedelsverket föreslår även att biologiska läkemedel ska uteslutas från denna legala grund. Komplexiteten i tillverkning och karaktärisering av biologiska läkemedel gör det svårt att visa att publicerad litteratur är tillämpbar för ett annat läkemedel.

Läkemedelsverket instämmer i förslaget att samtyckesansökan (”*application based on consent*”) klassas om från komplett ansökan till förkortad ansökan enligt direktivets artikel 14, då det är en kopia av ett redan godkänt läkemedel. Däremot bör de fortfarande kunna utgöra referensprodukt för generiska ansökningar, vilket exempelvis kan lösas genom att inkludera dem i konceptet om globalt godkännande (artikel 5.2 i direktivet).

### **3.2. Krav på sökande**

Det saknas ett krav i direktivets artikel 6 på att den som söker godkännande för försäljning för andra än traditionella växtbaserade läkemedel ska vara etablerad inom unionen. För den som ansöker om registrering av ett traditionellt växtbaserat läkemedel anges kravet i artikel 135.1 i direktivet. Kravet borde även fortsatt uttryckligen anges för den som ansöker om godkännande för andra läkemedel (jfr art. 8.2 i 2001/83). Kravet på att en sökande bör vara etablerad inom EU saknas även i art. 5.1 i förordningen.

### 3.3. GMO i Kliniska prövningar

Läkemedelsverket instämmer i förslaget att GMO-bedömningen för kliniska prövningar flyttas från GMO-regelverket till läkemedelslagstiftningen i enlighet med förordningens artikel 7–9. Det skapar en sammanhållen ansökningsprocess för hela den kliniska prövningen och blir mer enhetligt i alla länder. Vad gäller förslaget att CHMP ska utreda GMO-ansökningar är det dock oklart om det innebär att nationell expertis ska användas eller om EMA ska anställa egen expertis för dessa utredningar. De föreslagna förändringarna innebär att dagens nationella remissförfarande behöver ändras.

### 3.4. Djurförsök, 3R (replace, reduce, refine)

Läkemedelsverket instämmer i förslaget att den som söker försäljnings-tillstånd för en produkt ska ha försäkrat sig om att principen för 3R (*replacement, reduction and refinement of animal testing for scientific purposes*) har applicerats på utvecklingen av produkten, i enlighet med direktiv 2010/63/EU (direktivets artikel 6.7 samt förordningens artikel 6.5). Det noteras att det saknas incitament i lagförslagen för att kraven ska efterlevas. Här förutses att det kommer att behövas riktlinjer som tydliggör vilken typ av data/motivering som krävs av sökanden för att styrka att direktiv 2010/63/EU följts och hur eventuella brister ska vägas in när myndigheterna bedömer en ansökan.

Läkemedelsverket stöder fullt skrivningarna i direktivets skälssats 31 och förordningens skälssats 46–47, att företag där det är möjligt ska använda nya djurfria alternativ i den 'icke-kliniska' utvärderingen av ett läkemedel.

Läkemedelsverket instämmer vidare i förslaget förordningens artikel 12.4(m) att EMA vid godkännande kan rekommendera sökanden att ta fram och validera djurfria alternativ för kontroll av läkemedels-batcher. Detta står för en betydande andel av försöksdjursanvändningen på läkemedelssidan. Alternativ finns framtagna och denna typ av råd/rekommendationer ges redan idag till företagen. Läkemedelsverket instämmer därtill i förslagen i förordningens artikel 138 (zi-zk) som lyfter EMAs roll i att ge vetenskapliga och regulatoriska råd för att stödja utvecklingen av djurfria alternativ, samt minska djuranvändningen genom att underlätta för företag att samarbeta i utförandet av djurstudier och utbyta av data för en specifik substans.

### **3.5. Val av godkännandeprocédur**

Läkemedelsverket förordar att alla **nya** aktiva substanser som inte är godkända inom EU ska godkännas via central procedur, varför förordningens skälssats 10 och 11 och Annex I är problematiska. Läkemedelsverket föreslår därför att generiska ansökningar enbart får ansökas via de nationella procedurerna, inklusive DCP och MRP. Detta skulle leda till att det blir ett effektivare utnyttjande av resurser. För hybridansökningar anser Läkemedelsverket att det fortsatt ska vara öppet för sökande att välja godkännandeprocédur, vilket saknas i förordningens artikel 4(a).

### **3.6. MRP-proceduren**

Förslaget i direktivets artikel 36.5 innebär att referenslandet har antingen 30 eller 90 dagar på sig att uppdatera sin utredningsrapport (alternativt **inte** uppdatera den), i stället för 90 dagar enligt gällande lagstiftning. Läkemedelsverket instämmer inte i förslaget att inkludera alternativet med 30 dagar i författningstext. Läkemedelsverket föreslår att 90 dagar behålles som maximal tidsfrist i lagstiftningen och att samordningsgruppen CMDh tar fram riktlinjer för olika situationer inkl. uppdatering av utredningsrapport.

Förslaget i direktivets artikel 36.6 innebär att den ömsesidiga proceduren kortas ner från 90 till 60 dagar. I praktiken avslutas de flesta MRP sedan 2016 vid dag 60, på initiativ från samordningsgruppen, CMDh.

Läkemedelsverket har goda erfarenheter av detta och instämmer därmed i förslaget. Att ha en fast tidtabell gör det lättare att planera resurser.

### **3.7. DCP-proceduren**

Enligt gällande lagstiftning avslutas en decentral procedur, DCP, automatiskt negativt ifall referenslandet, RMS, anser att ansökan inte kan godkännas även om det finns berörda medlemsstater, CMS, som är positiva. Läkemedelsverket välkomnar förslaget i direktivets artikel 38.1 att hän-skjuta alla ärenden med oenighet mellan RMS och CMS till samordningsgruppen CMDh.

### **3.8. Inkludering av ytterligare MS i DCP/MRP-ansökan**

Läkemedelsverket har inga synpunkter påförslaget i direktivets artikel 34.3 respektive 36.4 att en nationell myndighet kan begära att ett företag ska inkludera dem i en inskickad DCP-ansökan eller begärd MRP. Däremot är det tveksamt om förslaget kommer att ha någon märkbar effekt på tillgänglighet av läkemedel.

Att ett läkemedel har blivit godkänt innebär inte automatiskt att det kommer att marknadsföras. En viktig fråga att lösa är också hur det blir med ansökningsavgift i den tillagda medlemsstaten. Likaså behöver artiklarna 34.7 och 36.8 anpassas så att även medlemsstater som tillkommit omfattas av kravet att godkänna ansökan inom 30 dagar.

Läkemedelsverket instämmer inte i förslaget i direktivets artiklar 35 och 36.1 om ett tidsintervall på ett år innan en MRP kan initieras för en nationellt godkänd produkt.

### **3.9. Tillgång till rådata från kliniska prövningar**

Förordningens skälssats 63, och artikel 6.1, samt i direktivets skälssats 97 och artikel 6.3 ger lagstadgad rätt för läkemedelsmyndigheter att begära in rå-data (individdata från patienter) från relevanta kliniska studier utförda av företag. Detta är av stor betydelse för att kunna utveckla regulatorisk vetenskap (*”regulatory science”*) och därmed ändamålsenlighet i de principer och metoder som används vid regulatoriska bedömningar. Detta bedöms således som värdefullt av Läkemedelsverket.

### **3.10. Oberoende data**

Förslaget i direktivets artikel 29.1d och 43.3 samt förordningens artikel 166 möjliggör i dess nuvarande skrivning, att nationell läkemedelsmyndighet eller EMA kan besluta om tillägg av ytterligare data som inte ingår i ansökan. SmPC'n kan behöva uppdateras om tillagda data påverkar nytta-riskbedömningen.

Att kunna lägga till säkerhetsdata är etablerad praxis, men i förslaget anges inga avgränsningar. Det skulle kunna innebära t.ex. att myndigheten kan lägga till en ny indikation till ansökan. Läkemedelsverket anser därför att ett förtydligande behövs. Det saknas även reglering om sanktioner i de fallen MAH inte skickar in en ändringsansökan. Frågan om avgift för en sådan ändringsansökan måste också förtydligas.

### **3.11. Möjlighet att avbryta utvärderingen av en omogen/bristfällig ansökan**

Förslaget i förordningens artikel 10.2 och direktivets artikel 29.4 innebär att de instanser som prövar ansökningar (CHMP för central procedur, RMS i decentral procedur och nationell myndighet för nationell ansökan) kan avbryta utredningen av en omogen eller bristfällig ansökan efter 90 dagar. Läkemedelsverket instämmer i förslaget, då detta förväntas vara värdefullt och minska bördan av onödigt arbete.

## 4. Tillgång till säkra och effektiva läkemedel till rimligt pris

### 4.1. Parallellimport

Läkemedelsverket har noterat att parallellimport av humanläkemedel inte omfattas av kommissionens lagstiftningsförslag i nuvarande lydelse. Varken i förslaget till ny förordning eller i förslaget till reviderat direktiv återfinns några artiklar som reglerar detta förfarande.

Det förenklade ansöknings- och handlägningsförfarandet för parallellimport av humanläkemedel har sin grund i EU:s regler om fri rörlighet för varor och särskilt i artiklarna 34 och 36 i Fördraget om Europeiska unionens funktionssätt (FEUF). Området har framför allt definierats genom praxis från EU-domstolen, och nuvarande nationella föreskrifter (HSLF-FS 2022:8) är till stor del en kodifiering av denna praxis.

Läkemedelsverket förordar att förfarandet, i likhet med motsvarande för parallellhandel med veterinärmedicinska läkemedel (se artikel 102 i förordning (EU) 2019/6), regleras i en EU-gemensam lagstiftning.

### 4.2. Compassionate use

Förslaget om läkemedel för ”*compassionate use*”, i förordningens artikel 26 innebär en centralisering, men ger också möjlighet till standardisering. För de nationella myndigheterna ökar den administrativa bördan av bl.a. inrapporteringskrav. EMA kan anta detaljerade riktlinjer som fastställer format och innehåll för de notifieringar som ska skickas in samt för datautbytet. Läkemedelsverket anser att det är viktigt att *compassionate use* finns kvar som möjlighet även fortsättningsvis, och stödjer förslaget.

### 4.3. Licenser

I förordningen finns möjligheten till licensförskrivning kvar med tillägget att hälso-och sjukvårdspersonal och patienter ska uppmuntras till att rapportera säkerhetsaspekter (biverkningar) från användningen till nationella myndigheter. Läkemedelsverket anser att det är viktigt att förskrivning på licens finns kvar som möjlighet även fortsättningsvis och stödjer förslaget. I direktivets artikel 3.1 har det lagts till att relevant information kan begäras in för allergenprodukter. Läkemedelsverket anser att det inte ska begränsas enbart till allergenprodukter utan ska omfatta alla licensprodukter. Risken med en begränsning är att information för icke allergenläkemedel inte kan begäras in.

## 4.4. Sjukhusundantag

Läkemedelsverket ställer sig positiv till att sjukhusundantaget finns kvar i den nya lagstiftningen. Den ökade interaktion mellan medlemsländernas myndigheter och EMA, som beskrivs i direktivets artiklar 2.2, 2.5 och 2.6 kräver dock ökade resurser för medlemsstaternas myndigheter.

Läkemedelsverket ser även positiv på kommissionens avsikt att utvärdera medlemsländernas erfarenheter när det gäller tillämpning av bestämmelserna om sjukhusundantaget (direktivets artikel 2.8). Skillnader i medlemsländernas implementering av sjukhusundantaget kan möjligen försvåra detta.

Flera av begreppen som används i direktivets artiklar 2.1, 2.2 och 2.7 behöver förtydligas, t ex genom vägledningar.

Innehållet i ansökan om sjukhusundantagstillstånd behöver definieras såsom föreslås i direktivets artikel 2.7. Läkemedelsverket ser positivt på att det föreslås att de krav som ska gälla för att få ett tillstånd till sjukhusundantag tydliggörs i den nya lagstiftningen, bl. a. vilken dokumentation som ska ges in vid ansökan.

Genomförande-akterna föreslås innehålla bestämmelser om detaljer rörande ansökan om godkännande av sjukhusundantag. Dessa bestämmelser ska enligt förslaget tydliggöra krav på bevis för kvalitet, säkerhet och effekt för ATMP-produkten som tillverkas under sjukhusundantag. Läkemedelsverket ser positivt på detta då det bland annat förväntas leda till ökad konformitet och tydlighet.

### 4.4.1 Tillverkning vid decentraliserade tillverkningsenheter

Direktivets artiklar 142–144, 147, 148 och 151 avhandlar tillverkningsstillstånd och inspektioner av decentraliserade tillverkning. Läkemedelsverket efterlyser en tydlig definition av begreppet ”decentraliserad tillverkningsenhet”.

Innehållet i dessa artiklar möjliggör att decentraliserad tillverkning, exv. ”*bed-side*”, kan tillämpas. Detta stödjer Läkemedelsverket, eftersom det möjliggör tillverkning av bl. a. personligt anpassade läkemedel med kort hållbarhetstid.

Läkemedelsverket stödjer skrivningarna i direktivets artikel 151 och 147.1(d-e), som innebär att en QP (*Qualified Person*) för en central tillverkare också är ansvarig för aktiviteterna vid den decentraliserade tillverkaren, och ger QP rätt att auditera de decentraliserade enheterna.

## 5. Förbättrad läkemedelsförsörjning och hantering av brister

Kraven på innehavaren av marknadsföringstillståndet tydliggörs i förordningens artiklar 116–119 i förordningen. Läkemedelsverket instämmer med förslaget i förordningens artikel 116, om att anmälan ska göras med god framförhållning (12 månader) gällande permanent uppehåll och avregistrering. En god framförhållning gällande temporära avbrott i försäljning är också angelägen. Läkemedelsverket ställer sig dock tveksamt till tidsperioden 6 månader för temporärt uppehåll pga *temporary disruption in supply* (= restsituation) eftersom företagen sällan har information om en störning så långt i förväg. Då företaget av andra skäl väljer att temporärt sluta sälja sitt läkemedel är dock 6 månader lämpligt.

Läkemedelsverket anser att en skrivning bör övervägas om att restsituation ska anmälas vid kortare uppehåll än 2 veckor om avbrottet sannolikt ger en allvarlig patientsäkerhetsrisk. Krav på alltför lång framförhållning när det gäller restsituationer kan ge en risk för överanmälan då företagen kan anmäla för säkerhets skull, och också risk för ökad ”*non-compliance*”

Läkemedelsverket saknar bestämmelser om konsekvenser/sanktioner för företag som inte uppfyller anmälningsplikten enligt ovan.

Förslaget på krav på riskanalys på effekten av upphörande eller avregistrering, ”*Shortage Prevention Plan*” och ”*Shortage Mitigation Plan*”, är bra, men kommer innebära merarbete för myndighet (bedömning av planen och de föreslagna åtgärderna) och risk för ökade kostnader för innehavaren av försäljningstillståndet.

Läkemedelsverket instämmer i förslaget i förordningens artikel 24.4, som anger att om innehavaren av marknadsföringstillståndet (MAH) av ett kritiskt läkemedel avser att permanent avregistrera en kritisk läkemedelsprodukt är denne skyldig att med rimliga villkor erbjuda tredje part att ta över marknadsföringstillståndet eller använda dokumentationen i registreringsfilen. Tidsram samt konsekvenser/sanktioner för MAH som inte efterlever detta behöver dock förtydligas.

Fortsatt saknas emellertid ett tydligt krav på innehavaren av försäljningstillståndet att tillhandahålla läkemedel, fortfarande formulerat som ”*within the limits of their responsibilities*” enligt direktivets artikel 56.3.

I förordningens artikel 16.4 föreslås att MAH ska meddela både EMA och myndigheten i den medlemsstat som berörs av försäljningsuppehåll av centralt godkänt läkemedel. Läkemedelsverket anser att detta är en viktig förbättring mot dagens regelverk.



I förordningens artikel 121.1b regleras att behörig myndighet ska publicera information om brister, men närmare precisering av vad som ska offentliggöras saknas. I artikel 6.6 i förordning (EU) 2022/123 regleras vad EMA ska publicera gällande brister av kritiska läkemedel. Läkemedelsverket föreslår att samma uppgifter (förutom punkten e) bör publiceras av de behöriga myndigheterna.

Skrivningarna i förordningens artiklar 123.4 och 132.1 ger EMA utökat ansvar. Enligt förslaget ska EMAs Executive Steering Group on Shortages and Safety of Medicinal Products (MSSG) och arbetsgruppen MSSWP:s roller utvecklas.

Läkemedelsverket flaggar för att konsekvenserna av denna centralisering behöver diskuteras. Risk finns för att restsituationer kommer att hanteras olika för centralt respektive och nationellt godkända produkter. Listan över kritiska läkemedel kommer att variera mellan medlemsstaterna. Läkemedelsverket saknar därtill skrivningar om förebyggande arbete och hur en restsituation ska kunna hanteras. Vad händer om företag inte skickar in den lagstadgade informationen, finns det några sanktioner?

## **6. Regulatoriska incitament för innovation**

### **6.1. Dataskyddsperioder och marknadsexklusivitet**

Det är oklart i vilken ordning vissa data och marknadsskydd kan/ska ges samt hur dessa ska följas upp och av vem.

Läkemedelsverket kan inte bedöma i vilken mån de föreslagna ändringarna av dataskyddsperioder kommer att resultera i önskade effekter eller vilka oönskade konsekvenser som kan uppstå. Läkemedelsverket och det regulatoriska systemet påverkas dock indirekt av förändringarna genom att de många olika tilläggen av dataskydd kommer leda till att ett ökat antal regulatoriska bedömningar behöver göras. Det är också oklart hur en transparens avseende kriterier och skäl för bestämning av dataskyddsperioderna ska uppnås.

#### **6.1.1 Dataskydd för särlekemedel**

Läkemedelsverket anser att den differentierade skyddstidsskalan för särlekemedel i förordningens artikel 71 är problematisk. Därtill är differentieringen av dataskyddstider för särlekemedel otydlig i förhållande till skrivningarna om dataskyddstid för ”*repurposed medicinal products*” i direktivets artikel 84, respektive förordningens artikel 48.

### 6.1.2 Dataskydd för antimikrobiella läkemedel

I förordningens skälssatser 77–84, och artiklar 40–43 beskrivs införandet av en s.k. ”*transferable data exclusivity voucher*”, vilken skulle ge ett års förlängt dataskydd vid godkännande av ett prioriterat antimikrobiellt läkemedel. Som förslaget är formulerat kan det utökade dataskyddet överföras mellan ospecificerade produkter, och även mellan företag utan att specificera att det ska gälla en specifik produkt.

Läkemedelsverket konstaterar att ekonomiska och andra konsekvenser av ett sådant förslag, liksom möjliga alternativ för att stimulera utveckling av prioriterade antimikrobiella läkemedel bör noggrant övervägas.

EMA ska bedöma om kriterierna för att klassificera ett läkemedel som ”prioriterat antimikrobiellt läkemedel” är uppfyllda vid ansökan om godkännande för försäljningstillstånd. Enligt förslaget ska antalet voucher begränsas och en uppföljning göras (s. 16 i förordningen). Detta kan skapa en osäkerhet för företag, givet de långa utvecklingstiderna för ett nytt läkemedel.

Förordningens artikel 40.4(b) anger att sökande för försäljningstillstånd av ett prioriterat antibiotika, ska ange information om all erhållen finansiering för forskning relaterad till utvecklingen av produkten. Denna information ska efter godkännande tillgängliggöras publikt av innehavaren av försäljningstillståndet. Det är oklart om t.ex. finansiering med offentliga medel har någon praktisk betydelse för möjligheten att erhålla en voucher, vilket behöver förtydligas.

### 6.1.3 Repurposing

Läkemedelsverket är positiv till förslaget i direktivets artikel 84, att ge ett dataskydd på 4 år för nya indikationer efter att adekvata prekliniska eller kliniska studier har utförts på produkter som godkänts via förkortade ansökningar (artikel 9–12), eller varit godkända i minst 25 år. Läkemedelsverket anser att det idag saknas tillräckligt incitament (dataskydd) för utveckling av nya indikationer på redan godkända produkter. Läkemedelsverket ställer sig tveksamt till begränsningen att det utökade dataskyddet endast kan ges en gång per produkt.

Läkemedelsverket är tveksamt till förslagets nuvarande skrivning i förordningens artikel 48, att icke-kommersiell aktör (”*not-for-profit entity*”) kan skicka in prekliniska eller kliniska data, som evidens för en ny terapeutisk indikation som förväntas uppfylla ett UMN, till EMA eller nationella läkemedelsmyndighet. EMA kan enligt förslaget, på eget initiativ eller efter förfrågan av kommissionen alternativt medlemsstat, göra en vetenskaplig nytta-riskbedömning baserat på all tillgängliga data relaterat till ett UMN.

Resultatet av nytta-riskbedömningen ska publiceras och nationella läkemedelsmyndigheter informeras. I de fall bedömningen är positiv ska MAH skicka in en ändring för att lägga till indikationen, men har inte rätt till dataskydd.

I förslaget anges inga avgränsningar eller sanktioner om företaget väljer att inte lägga till indikationer, och ett förtydligande behövs. Detta förslag väcker också frågor om innehavaren av försäljningstillståndets produktansvar när EMA har rekommenderat en ny indikation som företaget självt inte tagit initiativ till.

I förordningens artikel 48, finns krav på att en ”repurposed” produkt ska fylla ett ”unmet medical need”. I artikel 84 i direktivet anges att en sådan produkt får fyra års dataskydd med krav på att relevanta pre- och kliniska data kan presenteras som stödjer indikationen. Det bör även anges i artikel 84 att det för ett äldre läkemedel som genom en bibliografisk ansökan får en sär-läkemedelsindikation erhåller fem års skydd (marknadsexklusivitet).

Läkemedelsverket anser att ovanstående är inkonsekvent avseende relationen krav och regulatorisk belöning. Läkemedelsverket anser även att detta understryker att definitioner för begreppen ”repurposed product”, ”UMN” och ”HUMN” är centrala att förtydliga.

## **6.2. Ökat regulatoriskt stöd för utveckling av lovande läkemedel**

### **6.2.1 Stegvis granskning**

Stegvis granskning där den regulatoriska utredningen inte följer en standardtidtabell, utan utförs etappvis när nya data genereras och skickas in, infördes under pandemin. Nu föreslås i förordningens artikel 6.2 att denna procedur permanentas och att EMA i samråd med CHMP ska kunna besluta om att initiera respektive avsluta en stegvis granskning för produkter som kan förväntas ge en exceptionell terapeutisk fördel vid diagnos, förebyggande eller behandling av en livshotande, allvarligt nedsättande eller allvarlig och kronisk åkomma.

Läkemedelsverket anser att möjligheten till en sådan stegvis granskning är ett värdefullt verktyg, men den är synnerligen resurskrävande för myndigheterna och bör inte bli administrativ rutin genom en glidning i innebörden av ”exceptionell terapeutisk fördel”. Lagförslaget som sådant kan dock stödjas.

## 6.2.2 PRIME (PRiority MEDicines)

Genom förordningens artikel 60 införs PRIME i lagstiftningen. PRIME-mekanismen för tidigt regulatoriskt utvecklingsstöd av prioriterade läkemedel har funnits i många år, utan specifik laglig grund, men baserad på befintliga verktyg. En utvärdering av EMA visade att nyttan med programmet varit begränsad [ref 1]. Det bör även noteras att Europeiska ombudsmannen uttryckt betänkligheter vad gäller för nära koppling mellan regulatorisk vetenskaplig rådgivning och utredning av ansökan [ref 2]. Då PRIME-rapportören både förväntas leda den regulatoriska rådgivningen innan godkännande, såväl som utredningen vid ansökan om godkännande, innebär det att förfarandet skulle stå i strid mot ombudsmannens uttalanden.

Det är svårt att definiera transparenta kriterier för att kunna erhålla PRIME-status, vilket skapar risk för regulatoriskt godtycke. ”Likely” to ”provide an exceptional therapeutic advantage” är en högt satt ribba, som i de flesta fall kräver att produkten kommit relativt långt i utvecklingen, för att kunna prognostiseras.

Läkemedelsverket föreslår att PRIME inte införs i lagstiftningen, utan att förfarandet även fortsättningsvis är oreglerat.

## 6.2.3 Temporärt nödgodkännande

Läkemedelsverket instämmer i förslaget i förordningens artiklar 30–39, om införande av en möjlighet till nödgodkännande av läkemedel vid krislägen för folkhälsan. Godkännandet kan då baseras på mindre data än vad som vanligen krävs, även för ett villkorat godkännande. Nödgodkännandet kopplas till möjligheten att begära ytterligare studier, vilket öppnar en väg mot reguljärt godkännande. Denna möjlighet har saknats i EU under Covid-19 pandemin.

Direktivets artikel 45 ger nationella myndigheter möjlighet att i vissa fall utfärda ett nationellt godkännande i undantagsfall (”exceptional circumstances”) när sökande inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normal användning. Med tanke på att detta lagrum hittills inte har använts vid nationella godkännanden samt att alla ansökningar där detta kan bli aktuellt är/blir obligatoriska att gå central procedur (ny aktiv substans, säräkemedel) föreslår Läkemedelsverket att denna artikel stryks i direktivet.

## 6.2.4 Villkorat godkännande

Förordningens artikel 19 beskriver möjligheten att ge villkorat godkännande till indikationer snarare än produkter (endast det senare är fallet i nuläget). Villkorat godkännande innebär möjlighet att ställa krav på konfirmerande studier, samt att kräva att ”*umnet medical need*” möts vid godkännande, baserat på begränsade data. Förslaget möjliggör att villkorat godkännande kan användas även då en produkt får nya indikationer, och inte bara vid det första godkännandet. Detta är av värde framför allt inom terapiområden där det är vanligt att nya indikationer tillkommer för redan godkända produkter. Den föreslagna lagtexten innebär inte någon förändring av evidenskraven för att få villkorat (eller fullt) godkännande för ett nytt läkemedel eller en ny indikation. Generellt anges i lagen att nytta/risk balansen måste vara bedömd som positiv. De krav på omfattning av evidens som behövs för att kunna göra en sådan vetenskaplig utvärdering anges dock inte i lagtexten. Det lämnas till CHMP att avgöra vilka data som behövs för att göra en vetenskaplig bedömning av nytta/risk. Läkemedelsverket stödjer förändringen att villkorat godkännande kan ges till indikation, som det är formulerat i förordningen.

## 7. Förenklingar och undanröjande av dubbelarbete

### 7.1. Förnyelse

Direktivets artikel 46 och förordningens artikel 17 anger att proceduren ”förnyelse” tas bort, och att ett godkännande ska gälla för obegränsad tid. Möjlighet att kräva en 5-årsförnyelse kvarstår dock för behov av säkerhetsuppföljning i vissa fall. Läkemedelsverket instämmer i förslaget att läkemedelsgodkännanden blir giltiga utan tidsbegränsning direkt vid godkännandetillfället.

Vidare ser Läkemedelsverket inget behov av möjligheten att utfärda tidsbegränsade godkännanden i vissa fall (utom de specialfall som anges i förordningens artiklar 18 och 19), då det finns fullgoda andra verktyg för säkerhetsövervakning för att löpande säkerställa att nytta/riskbalansen för ett läkemedel är positiv.

Dessutom antyds i direktivets artikel 46.1 att det kan bli upp till varje nationell myndighet att avgöra om förnyelse är nödvändig eller ej, vilket hypotetiskt skulle kunna leda till en icke harmoniserad situation i EU, där vissa medlemsländer utfärdar godkännanden utan tidsbegränsning medan andra inte gör det. Detta skulle dels sända otydliga signaler kring ett läkemedels säkerhetsprofil, dels vara mycket opraktiskt ur ett proceduralt perspektiv då detta skulle vara svårt att samordna på EU-nivå.

## 7.2. Riskminimeringsplan (RMP)

Krav på RMP (Risk Management Plan) tas bort för generika och biosimilarer, enligt direktivets artikel 21 och 91.1 och förordningens artikel 46.1, förutsatt att inga ytterligare riskminimeringsåtgärder utöver rutin finns för referensprodukten. Om referensprodukten försäljningstillstånd upphör ska RMP skickas in inom 60 dagar.

Läkemedelsverket instämmer i förslaget. Då originalet redan funnits på marknaden i flera år, ger krav på RMP oftast inget mervärde. Det är dock oklart hur generikaföretaget får vetskap om att referensprodukten försäljningstillstånd upphört.

## 7.3. Additional monitoring

Förordningens artikel 179.2 tar bort kravet på ”*Additional Monitoring*”.

Läkemedelsverket instämmer i förslaget, då utvärdering som gjorts av EMA visar att införandet av ”*additional monitoring*” inte lett till förbättrad säkerhetsövervakning [ref 3].

## 7.4. Sunset Clause

Läkemedelsverket instämmer i förslaget att avskaffa "*sunset clause*", vilket innebär att en administrativ rutin tas bort (förenkling enligt vad som anges i inledningen till direktivet s.17, respektive inledningen till förordningen s.20).

## 7.5. PSUR (periodiska säkerhetsuppdateringar)

Läkemedelsverket instämmer inte i förslaget i direktivets artikel 107.1, som innebär ett nytt krav på att företagen i PSUR ska särredovisa exponeringsdata för EU (utöver global exponering). Uppgifterna kan begäras vid behov, och bedöms inte vara motiverat för alla PSURar. Detta skapar medarbete för företagen.

Läkemedelsverket instämmer i förslaget att ändringar beträffande EURD-listan (*European Union Reference Dates*), vad gäller när och hur ofta företagen ska skicka in PSUR, ska gälla fr.o.m. fyra månader efter att den uppdaterade EURD-listan publicerats (i stället för efter sex månader som idag).

## **7.6. Bipacksedel och märkning**

### **Elektronisk bipacksedel**

Läkemedelsverket stödjer generellt skrivningarna i direktivets artikel 63 men ansvarsfrågor behöver förtydligas. I artikel 63.3 anges att medlemsstaterna får besluta om huruvida bipacksedeln ska vara tillgänglig elektroniskt, på papper eller både och. Patienten ska alltid efter förfrågan ha rätt till en pappers-bipacksedel utan kostnad om den inte finns i förpackningen. Läkemedelsverket noterar att regelverk behöver tas fram och fastställas i medlemsländer för att nationellt kunna avgöra om bipacksedeln ska vara tillgänglig i pappersformat, digitalt eller båda formaten. Saknas nationellt regelverk blir pappersformat obligatoriskt, vilket kan vara negativt ur tillgänglighetsperspektiv.

Läkemedelsverket instämmer i förslaget att kommissionen ges möjlighet att via en delegerad akt (artikel 63.5) göra elektronisk bipacksedel obligatorisk. Det är dock oklart vad detta innebär för möjligheten för medlemsstaterna att fortsatt kräva pappersbipacksedel i förpackningen.

Läkemedelsverket anser att artikel 63.3 måste kompletteras med en möjlighet för myndigheter att göra undantag från kravet på individuell pappers-bipacksedel för t.ex. sjukhusprodukter och kritiska läkemedel för att öka tillgängligheten.

Väljer Sverige att inte ha bipacksedlar i förpackningarna behöver, förutom regelverk, en finansiering av individuellt tryckta bipacksedlar tas fram för de läkemedel som hanteras av patient.

### **Undantag från krav på märkning och bipacksedel**

Läkemedelsverket instämmer i förslaget i direktivets artikel 75 att medge undantag från kravet på att ange all information som vanligtvis ska anges i bipacksedel och på märkning, när det är nödvändigt till skydd för folkhälsan. Läkemedelsverket önskar av samma anledning möjlighet att medge undantag från krav på individuell pappers-bipacksedel utan kostnad, för tex sjukhusprodukter och kritiska läkemedel för att öka tillgängligheten.

Läkemedelsverket anser att undantag även bör vara möjligt av miljöskäl, när destruktion av läkemedel anses onödig, exempelvis vid små tryckfel på förpackning och i de fall det inte finns några risker med ett sådant undantag.

Av direktivets artikel 74.4 framgår att myndigheten i medlemsstaten kan ge fullt eller delvis undantag från reglerna om att märkning och bipacksedel ska anges på det officiella språket i medlemsstaten.

För flerspråkiga förpackningar kan medlemsstaten, inom dess territorium, tillåta märkning och bipacksedel på ett annat officiellt språk inom unionen. Läkemedelsverket instämmer i förslaget, under förutsättning att elektronisk bipacksedel finns tillgänglig på det officiella språket i medlemsstaten.

### **Märkning av blister och små läkemedelsbehållare**

I direktivets artikel 66 framgår vilken information som minst måste anges på blister och små läkemedelsbehållare. Läkemedelsverket anser att skrivningen i nuvarande direktivs artikel 54 (a) är betydligt bättre än den föreslagna skrivningen i artikel 66 och bör behållas. Rätt användning och identifiering utan risk för förväxling måste kunna säkerställas för läkemedel som hanteras utan sin ytterförpackning. Erfarenhet från veterinärförordningen är att minskad information på blister och små läkemedelsbehållare ökar risken för förväxlingar. Enligt förslaget ska kommissionen genom delegerad akt kunna ändra i direktivets annex IV, vilken information som ska ingå i märkningen samt även vilken information som ska vara obligatorisk på ytterförpackningen för flerspråkiga förpackningar.

### **Symboler och piktogram i bipacksedel och på märkning**

Av direktivets artikel 73 framgår att symboler och piktogram kan inkluderas på ytterförpackning och i bipacksedel för att tydliggöra information som finns beskriven i artikel 64.1 och 65 och annan information från produktresumén som är användbar för patienten. Viktigt att beakta är att piktogram kan vara svårtolkade och kan även ha olika tolkning i olika länder. Enighet inom EU om piktogram är en förutsättning.

## **7.7. Active Substance Master File**

Läkemedelsverket instämmer i förslaget att införa en ny procedur för godkännande av så kallade ASMFer (active substance master files), dvs. dokumentation kring tillverkning och kontroll av aktiva substanser som presenteras i direktivet. Enligt denna får EMA till uppgift att koordinera utredningen av dessa ASMF, vilket kommer att leda till att substansen från en specifik tillverkare får ett certifikat och ASMFen behöver därefter inte utredas på nytt om substansen ingår i ytterligare läkemedelsprodukter. Proceduren är obligatorisk, och bör på sikt kunna frigöra resurser och leda till ökad harmonisering. I nuläget sker ett inte obefintligt dubbelarbete då samma substansdokumentation ofta utreds i flera parallella produktansökningar av flera olika medlemsländer.



Läkemedelsverket instämmer även i förslaget att man ska samla ASMFer, utredningsrapporter och certifikat i en EU-gemensam databas som EMA ska etablera samt dito för kvalitets-master files. Läkemedelsverket anser dock att EMA ska göra detta i samverkan med medlemsstaterna.

Läkemedelsverket instämmer även i förslaget att koordinering av detta ska ske via EMA, dock används både orden ”*coordinating*” (förordningens artikel 138) och ”*assessment*” (4. Budget implications, Explanatory memorandum i förordningen) avseende EMAs roll. Läkemedelsverket anser att utredningen av ASMF-dokumentation bör ske av nationella myndigheter där kunskapen finns.

Texten i direktivets Annex II – 3.2.(8) är oförändrad gällande substans-tillverkarens ansvar gentemot innehavaren av försäljningstillståndet. Detta är bra och viktigt för att denne ska kunna ha full/relevant kunskap om sin produkt och dess innehåll.

Förordningens skälssats 73 föreslår att det ska vara möjligt med procedurer för master-file-procedurer även för andra substanser. I detta skäl samt i direktivets skälssats 93 specificeras vilka andra substanser som kan vara aktuella för kvalitets-master files. Läkemedelsverket instämmer i förslaget på lista över substanstyper.

I direktivets artikel 26 anges ”*additional quality master files*” med en mer övergripande/generell skrivning ”*an active substance other than a chemical active substance, or on other substances present or used in the manufacture of a medicinal product*”, i stället för specificerade substanstyper.

Läkemedelsverket instämmer i förslaget i direktivets artikel 25.2 som anger att ASMF-proceduren enbart är till för substanser som inte har en monografi i Europafarmakopén. Dock framgår det inte i lagförslagen vad som händer då en substans i ett senare skede får en monografi i Europafarmakopén. Detta bör förtydligas, och det bör framgå vad som sker när en monografi i Europafarmakopén finns på plats. Även i direktivets artikel 25.9 bör det finnas ett förtydligande om vad som gäller då en monografi i Europafarmakopén finns på plats.

Direktivets artikel 26.1 andra stycket behöver ses över. Det finns en liknande bestämmelse i art. 25.1 andra stycket. För ”*additional quality master file*” (AQMF) anges att en sökande enbart kan lita sig mot ett AQMF-certifikat i de fall det inte redan finns ett sådant certifikat utfärdat för samma AQMF. För ASMF i 25.1 andra stycket gäller att en sökande bara kan lita sig mot en ASMF om inget certifikat finns för samma ASMF. Det verkar troligt att lydelsen i art. 25.1 andra stycket är den korrekta.

Direktivets artikel 26.3. specificerar att regler och innehåll för ansökningar för dessa master files ska anges i delegerade akter. I de delegerade akterna kommer det att behöva framgå vad som ska ingå för de olika substans-typerna. Läkemedelsverket bedömer att det är rimligt att detta styrs via delegerade akter då det kan tillkomma ytterligare kvalitetsområden i framtiden där kvalitets-master-files kan vara lämpliga.

Förtydligande behövs avseende förslaget i direktivets artiklar 25.4-5 och 26.4 om hur det är tänkt att tillsynsåtgärder ska kunna vidtas gentemot aktörer i tredje land, med stöd av en EU-rättslig akt.

## **7.8. Hjälpmännen**

Direktivets artikel 27 innehåller information kring hjälpmännen. Läkemedelsverket instämmer i förslaget att EMA ska göra en egen riskvärdering i det fall EFSA har avlägsnat något färgämne från listan av tillåtna livsmedelstillsatser.

I artikel 27.7 regleras också vad som ska gälla för veterinärmedicinska läkemedel, vilket borde regleras i veterinärförordningen och inte direktivet för humanläkemedel. Det är dock viktigt att denna hantering även gäller för veterinärmedicinska läkemedel.

## **8. EMA struktur och arbetssätt**

### **8.1. Kommittéer och arbets- och expertgrupper**

Med syftet att optimera och effektivisera arbetet föreslås i förordningen en omstrukturering av EMAs vetenskapliga organisation, arbetsfördelning och arbetsprocesser. Kommittéerna CHMP och PRAC kvarstår i förslaget, medan övriga kommittéers expertis föreslås förvaltas i arbetsgrupper och expert-pooler (förordningens skälssatser 33, 35 och 36). Delar av det arbete som idag utförs av PDCO, CAT, COMP och HMPC flyttas således till CHMP, och andra delar övertas av EMA. Se förordningens artiklar 64.4, 77, 78, 138. y-z, 142, 148.3 och 150.

Läkemedelsverket bedömer sammantaget att detta är en adekvat förändring som kan ge en ökad effektivitet. Det innebär dock en förskjutning av ansvar och inflytande från medlemsstaterna till EMA. Artikel 150.2 föreskriver att CHMP ska etablera arbetsgrupper inom de olika vetenskapliga discipliner som redan idag har sådana arbetsgrupper. De enda multidisciplinära arbetsgrupper som anges explicit är den befintliga arbetsgruppen för vetenskaplig rådgivning och en gruppering för ERA. Inget uttalat krav finns på multidisciplinära arbetsgrupper som ersättning för PDCO, CAT eller COMP.

Det bör även noteras att vissa arbetsgrupper (till skillnad från kommittéer) inte garanterat har delegater från alla medlemsstater, vilket minskar påverkansmöjligheten för de länder som inte är representerade.

Läkemedelsverket anser att krav bör införas på att det ska finnas arbetsgrupper för säräkemedel, barnläkemedel och avancerade terapier i förordningens artikel 150.

En arbetsgrupp för växtbaserade läkemedel (*Herbal medicinal products working group*) med delegater från samtliga medlemsländer, som ersätter HMPC, finns emellertid tydligt beskrivet i direktivet artikel 141, något som Läkemedelsverket stödjer.

Hur resurser kommer att avropas från arbetsgrupper och deras underliggande expertpooler är i dagsläget oklart. Om utredningsarbete förläggs till en arbetsgrupp och/eller expertpool innebär det i praktiken oavlönat arbete eftersom arbetet i arbetsgrupper och expertgrupper inte finansieras via avgifter (och föreslås inte heller göra det framgent).

Förordningens artikel 148.3 beskriver en expansion av antalet röstande medlemmar i både CHMP (till totalt fyra representanter från vården och fyra patientrepresentanter) och PRAC (till totalt två representanter från vården och två patientrepresentanter). Konsekvenserna av detta för CHMPs respektive PRACs beslutsfattande, inklusive regulatorisk konsistens, är oklara.

## 8.2. Externa experter

Förordningens artikel 146 tillsammans med artikel 151 förefaller beskriva ett system där externa experter (ej anställda på EMA eller nationella regulatoriska myndigheter) gör regulatoriska utredningar, samt utses och betalas direkt av EMA. Artikel 150 förefaller öppna möjligheten för EMA att införa externa experter i arbetsgrupper utan samråd med berörd nationell myndighet.

Processen för att utse interna såväl som externa experter till utredningsarbete, behöver definieras. Externa experter används redan i dag av flera medlemsländer i utredningsarbetet.

Läkemedelsverket konstaterar att även om den vetenskapliga nivån kan vara adekvat, saknas ofta den regulatoriska kunskapen, vilket medför extra arbete för övriga inblandade, liksom risk för lägre kvalitet och jävssituationer. Om systemet fungerar bra kan det dock tillföra behövliga resurser till nätverket.

En tänkbar konsekvens av förslaget är att en konsultmarknad uppstår med EMA och det regulatoriska systemet som målgrupp. Kopplat till detta finns en risk att de nationella myndigheterna avlövas på kompetens. I princip kan även ansvarsfrågor uppstå, om den utredande kompetensen huvudsakligen finns utanför myndigheterna, på entreprenad.

### **8.3. Överenskommelse om datum för ansökan**

Förordningens artikel 5.2 anger att sökanden ska komma överens med EMA om datum för ansökan om försäljningstillstånd. Det är oklart om detta innebär någon praktisk skillnad mot dagens lagstiftning där sökanden ensidigt kan bestämma när ansökan ska skickas in. Det europeiska systemets kapacitet är begränsad och en anhopning av ansökningar innebär svårigheter att möta behoven. Önskvärt vore att EMA kunde påverka fördelningen av ansökningar över året, tex genom "slot-tider", särskilt i de fall då en ansökan försenats. Läkemedelsverket förordar också att en skrivning införs i förordningen, som möjliggör att hänsyn tas till större helger och semesterperioder.

### **8.4. Kortad utredningstid till 180 dagar**

Förordningens artikel 6.6 samt direktivets artikel 30 anger att tiden för den vetenskapliga utvärderingen av en nyansökan får uppgå till maximalt 180 dagar från mottagande av en valid ansökan. Detta innebär 30 dagar kortare tid för utvärdering jämfört med nuvarande lagstiftning. Möjlighet till förlängning av tiden genom "clock stop" för inspektion och begärd komplettering finns fortfarande kvar (förordningens artikel 10.1a-b).

Förordningens skälssats 49 anger att Kommissionens beslut om godkännande inte får ta längre tid än 46 dagar (artikel 13.1-2). Denna förändring förkortar handläggningstiden för att ta fram nationell produktresumé, märkning och bipacksedel, vilket påverkar både myndigheter och innehavare av försäljningstillstånd negativt. Ytterligare en konsekvens är att tiden för HTA-myndigheternas bedömningar kortas.

Det är oklart hur förkortningen av utvärderingstiden ska disponeras. En initial bedömning är dock att detta kommer att försvåra de nationella myndigheternas resursallokering, och ev. påverka utredningskvalitet. Särskilt problematisk kan den förkortade tiden bli då ansökningar inte kommer som aviserats, vilket ofta medför krock med annan ansökan.

Viktigt för de nationella myndigheternas planering är att lagstiftningen möjliggör att hänsyn tas till detta vid läggande av tidtabeller.

Möjligheten att ansöka om accelererad procedur med 150 dagars maximal utvärderingstid, finns fortfarande kvar i artikel 6.7.

## 9. Ett framtidssäkrat regelverk

### 9.1. Regulatorisk sandlåda

Artikel 113–115 i förordningen beskriver införandet av ett provisoriskt regulatoriskt vetenskapligt regelverk för utveckling, kliniska prövningar och godkännande av nya produkt-typer, för vilka gällande lagstiftning inte räcker till. En ”sandlåda” beslutas av kommissionen på rekommendation av EMA.

Det är inte tydligt uttryckt att EMAs rekommendation ska ske i samråd med CHMP, och därmed hur hänsyn ska tas till medlemsstaternas synpunkter. Det är också oklart hur en sådan regulatorisk sandlåda är tänkt att fungera i praktiken. Ett exempel på otydlighet är hur godkännandet ska hanteras när tidsperioden för sandlådan går ut. Läkemedelsverkets tolkning är att en framgångsrik ”sandlåda” är tänkt att omsättas i ny lagstiftning.

Läkemedelsverket stödjer avsikten att framtidssäkra den nya lagstiftningen. Dock är förslaget i sin nuvarande utformning så pass otydligt att Läkemedelsverket inte fullt ut kan ta ställning till det.

### 9.2. Nya tillverkningsmetoder

Området omfattar nya teknologier och principer, och Läkemedelsverket förordar att så lite detaljer som möjligt beskrivs i lagstiftning för att ha flexibilitet för utvecklingen inom detta område. Mer detaljer behövs däremot i guidelines och GMP, vilka lättare kan uppdateras i takt med utvecklingen.

### 9.3. Plattformsteknologier

Möjlighet införs i direktivets artikel 15.2, att för exceptionella omständigheter få försäljningstillstånd för ett läkemedel bestående av en fast komponent och en variabel komponent (”plattformsteknologi”). Detta utgör enligt Läkemedelsverket ett värdefullt instrument för anpassning av vacciner eller monoklonala antikroppar till varianter på ett infektiöst agens, eller för skräddarsydda läkemedel för en individuell patient eller patientgrupp (”*personalised medicine*”).

I artikel 15.2 andra stycket och 15.3 andra stycket anges att sökanden, innan en ansökan ges in, ska söka en överenskommelse angående ingivandet av ansökan från den behöriga myndigheten. Dock finns inget konkret om hur detta ska fungera.

Läkemedelsverket instämmer i förslaget att delegerade akter om i vilka fall en sådan ansökan kan accepteras (annex VII) ska införas, men ser också behov av ytterligare delegerade akter eller riktlinjer som visar vilken information en sådan ansökan ska innehålla. Sverige bör sträva att vara med när dessa skrivs.

#### **9.4. Adapted framework**

Annex VII till direktivet ska lista produkttyper som inte faller under det vanliga regelverket och som därmed kräver ett ”*adapted framework*” enligt direktivets artikel 28, på grund av produktens speciella karaktäristika. I artikel 28 finns även hänvisning till artikel 115 i förordningen om ”regulatorisk sandlåda”.

Annex VII (som i nuläget endast innehåller s.k. fag-innehållande läkemedel) kan uppdateras med hjälp av delegerade akter. Läkemedelsverket stödjer denna konstruktion, eftersom det ger möjlighet för nya typer av produkter som vi inte känner till idag.

#### **9.5. Användning och befogenheter vad gäller hälsodata**

På s. 6 i inledningen till direktivet, samt skälssats 30 nämns *European Health Data Space* som verktyg för medlemsstaterna att hämta högkvalitativa *Real World Health Data*.

Direktivets artikel 200 ger de nationella myndigheterna rätt att använda personliga hälsodata som genererats utanför kliniska prövningar.

Förordningens artikel 166 ger på samma sätt EMA mandat att använda hälsodata för regulatoriska beslut och vetenskapliga rekommendationer vid utvärdering och uppföljning av läkemedelsprodukter, inom ramen för sitt folkhälsouppdrag. Data kan användas oberoende av de data som innehavaren av försäljningstillståndet har lämnat till myndigheten för bedömning och som underlag för uppdatering av produktinformationen (SmPC). EMA får även mandat att styra hur arbetet med hälsodata ska hanteras enligt denna förordning och förordning (EU) 2018/1725.

Förordningens artikel 169 ger dessutom EMA mandat att processa hälsodata för att hantera uppgifter av vetenskaplig karaktär för *"regulatory science"* och *"horizon scanning"*, begrepp som inte är väl definierade. Även artikel 136, punkt 2 är av intresse vid tolkning av EMAs befogenheter i medlemsstaterna. I förordningens skälssats 60 nämns att EMA har tillgång till hälsodata som genererats utanför kliniska prövningar, i t ex DARWIN-samarbetet, och att EMA förbehålls rätten att avgöra när man ska samarbeta med medlemsstaternas myndigheter.

Läkemedelsverket anser att skrivningarna som reglerar EMAs utökade befogenheter ovan kan ifrågasättas. En sannolik tolkning är att EMA ska kunna hantera hälsodata t. ex. med stöd av EHDS-förordningen som nu förhandlas, och ha en legal bas för att kräva in känsliga personuppgifter direkt från nationella källor, t ex vårdgivare i medlemsländerna, i syfte att bedriva *"regulatory science"* och *"horizon scanning"*

Det framgår inte tydligt om tillgång till data ska kunna ske utan sedvanlig etikprövning från relevant myndighet i medlemsstaten. Läkemedelsverket vill påpeka att det är skillnad på rutinmässig säkerhetsövervakning och hypotesprövningar av utvecklings- och forskningskaraktär. Ett mindre långtgående mandat för EMA vore om man utvecklar samarbete med de nationella myndigheterna som förfogar över nationella hälsodata. Detta kan stödja kompetensutvecklingen för datahantering vid de nationella läkemedelsmyndigheterna och säkerställa att justeringar i nationella data med dess särdrag tillgodoses.

## 10. Miljömässigt hållbara läkemedel

Läkemedelsverket instämmer i direktivets förslag att definitionen av risk inkluderar miljörisker (artikel 4.35). Läkemedelsverket är positiv till att miljörelaterade data (ERA-data) för läkemedel ska samlas och göras publikt tillgängliga (direktivets artikel 23.3 och 24).

Läkemedelsverket stödjer de föreslagna förändringarna som innebär att ett flertal nya och skärpta krav införs vad gäller miljöaspekter och miljörisker. För att framtidssäkra lagstiftningen anser Läkemedelsverket att delegerade akter behöver utformas för att kunna ta fram nya krav i enlighet med vetenskaplig och teknisk utveckling. Det bör även övervägas om likartade krav som nu anges för antimikrobiella läkemedel ska tillämpas på alla läkemedel med potentiell miljörisk, och i förlängningen för alla läkemedel. Även detta skulle delvis kunna hanteras med delegerade akter.

Läkemedelsverket anser att information om miljöpåverkan ska framgå av produktinformationen för alla läkemedel Annex V, VI till direktivet.

## 10.1. Miljöriskbedömning (ERA)

Läkemedelsverket är positiv till att förslaget lägger grunden för substansbaserad bedömning samt för ”one substance-one assessment” approach inom miljöriskbedömningen (förordningen artikel 138 (ze) och direktivets skälssats 71). Läkemedelsverket vill dock påpeka att hänsyn måste tas till olika användningsområden och läkemedelsområdets särskilda behov.

Läkemedelsverket ställer sig i huvudsak positiv till förändringarna som innebär att ett flertal nya och skärpta krav införs vad gäller miljöriskbedömningen (direktivets artikel 22).

Läkemedelsverket anser att det är viktigt att möjliggöra att miljöriskbedömningen inkluderar även andra potentiellt miljöpåverkande egenskaper utöver egenskaper definierade i direktivets artikel 22.2. Detta skulle kunna göras genom delegerade akter. Läkemedelsverket är positiv till att miljöriskbedömningen omfattar alla komponenter av läkemedlet.

Läkemedelsverket anser att miljöriskbedömningen behöver inkludera risk för miljöskadliga utsläpp vid tillverkning för alla läkemedel, inte bara för antimikrobiella läkemedel (artikel 4.33 i direktivet). Viktigt att detta är internationella krav inte enbart EU-krav.

Läkemedelsverket menar att det är viktigt att risken för miljön längs med hela tillverkningskedjan (även utanför EU) inkluderas i miljöriskbedömningen för alla läkemedel som utgör en miljörisk.

Läkemedelsverket anser även att detta bör ingå som en del i Good Manufacturing Practice (GMP) och kunna granskas i samband med GMP-inspektioner, till exempel genom tredjepartsgranskning. Detta kommer att kräva utökade resurser och ny kompetens för ett genomföra (både nationellt och på EU-nivå).

Läkemedelsverket instämmer i förslaget att sökanden ansvarar för att löpande uppdatera och lämna in nya miljödata (ERA-data) då ny information uppkommer (artikel 22.6 i direktivet).

Förordningens artikel 150.2 ger CHMP möjlighet att etablera en ERA-arbetsgrupp. Läkemedelsverket förordar att en sådan gruppering bildas.



## **10.2. Miljörisk som grund för avslag eller återtag av försäljningstillstånd**

Läkemedelsverket är positiv till möjligheten att avslå, suspendera, återkalla eller ändra ett tillstånd om allvarliga miljörisker har identifierats, men där inte tillräckliga riskmitigerande åtgärder vidtagits. Läkemedelsverket menar att det är viktigt att denna möjlighet finns i regelverket (förordningens artikel 15 (d) respektive direktivets artikel 47(d), 195.2 och 196.1(f)). Läkemedelsverket är även positiv till att ofullständiga ERA-data kan utgöra en grund för avslag av en ansökan. Läkemedelsverkets tolkning är dock att miljöriskbedömningen inte ingår i nytta-riskvärderingen av läkemedlet, vilket Läkemedelsverket stödjer.

Läkemedelsverket föreslår att formuleringen ”miljörisk” i stället för ”allvarlig miljörisk” används för att regelverket ska möjliggöra förebyggande av framtida miljöproblem.

## **10.3. Miljöriskhantering och miljöriskreducerande åtgärder**

Läkemedelsverket anser att det är viktigt att miljöriskbegränsande åtgärder redovisas för alla läkemedel med potentiell miljörisk, såsom definierat i direktivets artikel 4.33 längs med hela livscykelns inklusive utsläpp vid tillverkning. Det bör noteras att ämnen som listas i vattendirektivet (som hänvisas till i artikel 22.3) vanligtvis har varit ett problem i miljön i många år, då processen med regelverket är långsam och omfattande. Humanläkemedelslagstiftningen ska förebygga att läkemedelsrester blir ett problem i miljön, inte vidta åtgärder först när de redan orsakat stora problem i miljön i flera år.

Läkemedelsverket instämmer i förslaget i direktivets artikel 51.1 (e-f) och 51.2 att kunna receptbelägga läkemedel som utgör en risk för miljön och folkhälsan.

Läkemedelsverket anser dock att möjligheten att receptbelägga mot bakgrund av miljöpåverkan inte bör begränsas till läkemedel beskrivna i punkt (f). Läkemedelsverket förespråkar att alla läkemedel, som utgör en risk för miljön, ska kunna receptbeläggas med undantag för produkter för vilka god användning, tillgänglighet och patientsäkerhet kräver receptfrihet

Beträffande förslaget i direktivets artikel 177 föreslår Läkemedelsverket att möjligheten till reklam kan regleras för läkemedel som utgör en risk för miljön.

## **10.4. ERA-data för äldre läkemedel, monografisystem och tillgänglighet av ERA-data**

Läkemedelsverket anser att det är mycket positivt att ERA-data ska tas fram för läkemedel godkända före 30 okt 2005 då ERA-data inte efterfrågades vid godkännande, enligt direktivets artikel 23.1 och 23.2. Läkemedelsverket stöder att ett program kan sättas och att ERA-data lämnas in i en prioriteringsordning, och är av åsikten att målet ska vara att ERA-data finns för alla godkända läkemedel.

Läkemedelsverket är mycket positiv till förslaget monografisystem, webbportal och studieregister i direktivets artikel 24 och förordningens artikel 104. Läkemedelsverket förespråkar att monografisystemet görs publikt tillgängligt. Läkemedelsverket anser att målsättningen bör vara att monografisystemet ska innehålla alla relevanta aktiva substanser.

Skälssats 73 och 74 samt artiklar 23.2, 24.2 och 24.5 (d) i direktivet. Det återstår att utveckla kriterier för urval och prioritering av substanser för monografisystemet och för insamlingen av ERA-data för äldre läkemedel. Definitionen av ”risk-baserad” i dessa sammanhang behöver klargöras så att även hazard-baserade kriterier ingår för att omfatta till exempel substanser som är persistenta, bioackumulerande och giftiga (PBT) eller hormonstörande (EAS). Enligt Läkemedelsverkets mening är det viktigt att ERA-data offentliggörs och att detta sker samlat av en myndighet, i likhet med vad som föreslås i direktivets artikel 23.3.

## **10.5. Miljöstudier efter försäljningstillstånd**

Läkemedelsverket instämmer i förslaget att försäljningstillståndsinnehavaren kan åläggas att genomföra studier efter försäljningstillstånd enligt direktivets artikel 44.1(h) och 87(c) samt förordningens artikel 20(c). Enligt Läkemedelsverkets mening ska informationen kunna ligga till grund för ny miljöriskbedömning.

## **10.6. Tillfälligt förbjudande av användning**

Läkemedelsverket instämmer i förslaget i förordningens artikel 55.4 att medlemsstater även fortsättningsvis, tillfälligt kan förbjuda användning av ett läkemedel inom sitt land för att skydda miljön eller folkhälsan.

## **11. Bekämpande av antimikrobiell resistens**

### **11.1. Utbildningsmaterial och Patientinformation för antimikrobiella läkemedel**

Läkemedelsverket instämmer i förslaget i direktivets artikel 69 om utökade informationskrav för antibiotika i. Artikel 69.2 föreskriver att ett särskilt patientkort om resistens, lämplig användning och destruktion av antimikrobiella medel ska göras tillgängligt för patienten som tillägg till bipacksedeln,

### **11.2. Receptstatus för antimikrobiella läkemedel**

I dagens lagstiftning finns inte någon specifik lagtext angående antimikrobiella läkemedel och receptstatus. Direktivets artikel 51.1e anger att alla antimikrobiella läkemedel ska vara receptbelagda.

Läkemedelsverket anser att kravet på receptbeläggning av alla antimikrobiella läkemedel i direktivets artikel 51.1 är en positiv förändring, dock med följande kommentar. Läkemedelsverket har sedan flera år etablerat en policy att inte bevilja receptfrihet för antimikrobiella läkemedel för systemiskt bruk, till skillnad från lokalt bruk. Det är viktigt att skrivningen i artikel 51.5 som möjliggör ett nationellt undantag från receptkrav på antimikrobiella läkemedel för lokaladministrering behålls.

Direktivets artikel 51.2 ger utrymme för att utökade nationella krav vid recept för antimikrobiella läkemedel, såsom tidsbegränsad giltighet för recept, begränsad mängd antibiotika som får skrivas ut beroende på behov av behandling, samt att vissa antibiotika endast får förskrivas av specialist. Läkemedelsverket stödjer denna skrivning, men anser att det är viktigt att det säkerställs att den föreslagna bestämmelsen inte begränsar möjligheten att ha motsvarande nationella regler för andra läkemedel än antimikrobiella.

### **11.3. Tillverkning av antimikrobiella läkemedel**

Läkemedelsverket instämmer i förslaget i direktivets artikel 4.33 som föreskriver att miljöriskbedömningen (*environmental risk assessment*; ERA) bör inkludera risk för miljöskadliga utsläpp vid tillverkning av antimikrobiella läkemedel.

Läkemedelsverket stöder att det införs krav enligt 22.4 i direktivet på att utsläpp av aktiva substanser och formulerade produkter, i samband med produktion av antimikrobiella läkemedel, ska utvärderas i miljöriskbedömningen. Läkemedelsverket stöder även att hela tillverkningskedjan inkluderas även utanför EU.

I paragrafen hänvisas till ”existerande internationella standarder” för PNECs för antibiotika. Här menar Läkemedelsverket att det behöver tydliggöras att dessa standarder ska vara erkända av EMA.

Läkemedelsverket föreslår att genom delegerade akter kan fler produktkategorier komma att omfattas av kravet när vetenskapliga och tekniska utvecklingen möjliggör det. Regelverket behöver stärka kraven på ökad transparens i tillverkningskedjan så att bedömning av risk för miljön kan göras på ett tillförlitligt sätt.

Läkemedelsverket stöder direktivets krav (artikel 17.1) på förvaltningsplan (*”stewardship plan”*) och särskilda informationskrav för antimikrobiella läkemedel. Läkemedelsverket föreslår krav på att motsvarande förvaltningsplan inklusive miljöriskbegränsande åtgärder ska redovisas även för andra läkemedel som utgör en miljörisk. Läkemedelsverket är positiv till att myndighet kan ställa krav på tillräckliga miljöriskbegränsande åtgärder (direktivets artikel 17.2) för antimikrobiella läkemedel. Läkemedelsverket menar att det är viktigt att denna möjlighet finns för alla läkemedel som utgör en miljörisk.

## **12. Särsläkemedel och barnläkemedel**

### **12.1. Särsläkemedel**

Förordningens artikel 64.4 flyttar ansvaret för att formellt besluta om särsläkemedelsstatus, från COMP, som enligt nuvarande lagstiftning har detta ansvar, till EMA. Enligt skrivningen kan EMA inför beslutet välja att konsultera CHMP eller någon av dess arbetsgrupper, dock ej angivet vilken arbetsgrupp. Läkemedelsverket anser att EMAs beslut alltid bör baseras på rekommendation av CHMP efter konsultation av relevant arbetsgrupp.

Förordningens artikel 66 ger EMA möjlighet att, efter ansökan, utvidga tidsrymden för särsläkemedelsstatus, utöver 7 år. I skrivningen saknas begränsning för hur många gånger och under vilken tidsperiod utökad särsläkemedelsstatus kan ges. Enligt förordningens skälsatser 90–92 ges kommissionen genom delegerade akter inflytande över kriterierna för särsläkemedel. Läkemedelsverket anser att former för när detta ska/kan ske bör förtydligas.

## 12.2. Barnläkemedel

Läkemedelsverket är i stort positiv till förslaget i förordningens artikel 74.2, att företaget under förutsättning att vissa kriterier är uppfyllda, kan skicka in en initial ”*paediatric investigation plan*” PIP, som uppdateras när mer kunskap finns. Den initiala planen ska innehålla en tidplan när uppdaterade versioner och en final PIP ska skickas in men denna förändring kan ändå vara associerat med en viss risk. Mätdata viktiga t.ex. för extrapolering från vuxna till barn kan missas i de kliniska programmen för vuxna när PIP senareläggs. Resultatet kan innebära att utveckling av barnindikation senareläggs pga att studiedata saknas.

Läkemedelsverket är positiv till att det i direktivets artikel 60 införs krav på att innehavaren av försäljningstillstånd vid planerat upphörande av försäljningen av ett barnläkemedel ska föra över tillståndet till en tredje part alternativt tillåta att referenser görs till den farmaceutiska, kliniska och prekliniska dokumentationen för intressenter som vill fortsätta marknadsföra produkten. Läkemedelsverkets bedömning är dock att utan tidsram och konsekvenser, är det lätt för företagen att helt enkelt deklarerar att de inte hittar någon tredje part som vill fortsätta marknadsföra produkten.

En ”*paediatric use marketing authorisation*” (PUMA) ska enligt förslaget i förordningens artikel 92, enbart kunna ges via den centrala proceduren och inte som i dag genom alla nationella procedurer. Läkemedelsverket stödjer förändringen.

Läkemedelsverket är positiv till en större insats från CHMP i bedömning av pediatrika utvecklingsplaner. En förväntad fördel om PDCO omvandlas till en arbetsgrupp till CHMP är att arbetet med *paediatric investigation plans* (PIPs) på ett naturligt sätt då bättre skulle reflektera hur CHMP ser vägen fram till godkännande av läkemedel för barn.

Förändringen i EMAs organisation där flera kommittéer tas bort och omvandlas till arbetsgrupper innebär en överföring av ansvar för bedömning och beslut av t.ex. pediatrika utvecklingsplaner från medlemsstaterna, via den pediatrika kommittén, till EMA. Enligt nuvarande formulering kommer EMA bestämma om och när CHMP eller någon arbetsgrupp ska involveras i en bedömning. Detta kan resultera i att det pediatrika arbetet centraliseras och att de nationella myndigheternas involvering i utveckling av läkemedel till barn minskar. Det är oklart hur expertis om barnläkemedel ska inhämtas av EMA.

## 13. Tillsyn

### Tillstånd

Läkemedelsverket instämmer i förslaget i direktivets artikel 58 att MAHs skyldigheter och ansvar tydliggörs.

På ett flertal ställen har tidigare minimikrav ("at least") för tillstånd, tagits bort (se t ex direktivets artikel 143). Detta innebär en signifikant begränsning, som berör tillverkningstillstånd och partihandelstillstånd, och medför att Läkemedelsverket inte längre kan ha föreskrifter som innehåller ytterligare krav än de som anges i direktivet. Läkemedelsverket stödjer inte denna förändring. Läkemedelsverket stödjer dock förslaget att införa tidsramar för ändring och clock-stop vid begäran om komplettering.

I förslaget anges att det på tillverkningstillståndet ska listas **alla** produkter som tillverkas (direktivets artikel 143.1 a) vilket är det en stor förändring. Det kan vara bra, men kommer att kräva mycket mer kommunikation mellan tillståndsgivare och tillverkare och innebär en ökad administration när produkter tas in respektive bort. (I dag listas beredningsform och typer av läkemedel som görs).

Det finns ett behov av tydliggörande av vilka moment som tillverkning innefattar (Jfr. artikel 88.1 (b) vet. förordningen (2019/6) och att testning ("testing steps") nämns i direktivets artikel 142.3 (b). Tillståndsplikt för testning bör införas.

Läkemedelsverket instämmer i förslaget i direktivets artikel 25.6 som innebär att EMA kan begära GMP-inspektion av aktiv substansstillverkare som ansökt om ett ASMF-certifikat (*Active Substans Master File*).

### Inspektioner

Förordningens artikel 52-53 föreskriver att EMA ska ha egen inspektionskapacitet och kunna utföra eller delta i inspektioner i tredje land på begäran av medlemsstat. Det finns dock en risk att detta på sikt utarmar kapaciteten i systemet. Läkemedelsverket förordar istället en decentral variant där medlemsstaternas inspektörer utgör en pool som står till EMAs förfogande. Det ska noteras att förslaget även innebär att EMA ska ha GCP inspektörer.

EMAs ansvar att koordinera inspektioner i tredje land utökas till att innefatta även sådana inspektioner som MS utför för tillverkare av läkemedel godkända i annan procedur än central. Läkemedelsverket stödjer att EMA får större möjlighet att koordinera även sådana inspektioner. Läkemedelsverket är positiv till att det i dag frivilliga Joint Audit Program (JAP), där medlemsstaterna auditerar varandra, görs tvingande (förordningens artikel 54) och även medför skyldighet att bidra med auditörer.

Syftet är att harmonisera inspektioner, på sikt kan detta öka inspektionskapaciteten i systemet och öka tilliten. Dock finns det ingen skyldighet för medlemsstaterna att införa åtgärder som identifieras vid en JAP-audit. Läkemedelsverket har sedan tidigare medverkat i JAP och har inspekterats.

## 14. Kombinationsprodukter

Läkemedelsverket noterar att det saknas ett generellt helhetstänk och livscykelperspektiv för så kallade ”*Integral combinations of medicinal products and medical devices*” liksom ”*Medicinal products in exclusive use with medical devices*”. Det behöver tydliggöras hur kombinationsprodukter hanteras under bland annat godkännandeprocessen, vid inspektion, farmakovigilans och marknads kontroll men också under övriga områden.

Förtydligande av hur kombinationen ska klassificeras behövs i artikel 19.6 i direktivet. Ses hela kombinationen (oavsett om den är sampackad eller ej) som ett läkemedel även om den medicintekniska produkten ska uppfylla det medicintekniska regelverket, eller ska läkemedlet i kombinationen uppfylla läkemedelslagstiftningen och den medicintekniska produkten uppfylla regelverket för medicintekniska produkter?

### Märkning av kombinationsprodukter

För kombinationsprodukter läkemedel-medicinteknik enligt definition 23 och 25 i direktivets artikel 4, gäller kraven på produktinformation och märkning i direktivets kapitel VI för läkemedlet i sin helhet. Dessutom ska (enligt direktivets artikel 18 och 19) de krav på märkning och bruksanvisning som ställs i förordningen om medicintekniska produkter följas. Eftersom båda regelverken ska tillämpas för kombinationsprodukter bör det införas ett krav på att informationen i produktinformationen och märkningen inte är motsägelsefull.

Undantag för läkemedel som är sampackade med medicinteknisk produkt omnämns inte i direktivet. Det finns tillfällen där den medicintekniska produkten saknas men läkemedlet kan ges med andra alternativ t.ex. annan doseringssked. Det bör finnas utrymme för att ge undantag att få sälja läkemedlet utan den medicintekniska produkten i dessa fall för att undvika en bristsituation av läkemedlet.

## 14.1. Farmakovigilans för kombinationsprodukter

Det saknas tydlighet i hur den medicintekniska produkten i en kombinationsprodukt enligt direktivets artikel 4.1.23 och artikel 4.1.25, ska hanteras avseende farmakovigilans och biverkningsrapportering. Detta är särskilt viktigt när den medicintekniska produkten är CE-märkt och kan finnas på marknaden utan att vara del i en kombinationsprodukt. Vid fel på den CE-märkta produkten är det viktigt att den behöriga myndigheten för medicinteknik informeras. Läkemedelsverket önskar därför att en artikel motsvarande artikel 89.6 i förordning (EU) 2017/745 om medicintekniska produkter införs i direktivet.

## 15. Växtbaserade läkemedel

I förordningens inledande förklaringar samt i direktivets skälssats 4 anges att bestämmelser gällande homeopatiska läkemedel och traditionella växtbaserade läkemedel inte ändras i denna revision. Detta stämmer emellertid inte när man granskar förslaget och det finns ett flertal ändringar som får stora konsekvenser. Förutom direkta ändringar finns det också ett antal indirekta ändringar, där korsreferens från artiklar om traditionella växtbaserade läkemedel och homeopatiska läkemedel i gällande lagstiftning inte har samma motsvarighet i det nya förslaget.

I direktivet anges skyldigheter för innehavare av försäljningstillstånd (*"marketing authorisation holders"*) vilket i många artiklar inkluderar traditionella växtbaserade läkemedel och homeopatiska läkemedel. Men, i artiklar som specifikt handlar om traditionella växtbaserade läkemedel och homeopatiska läkemedel används begreppet *"registration holder"*. Det uppstår därmed oklarhet om skyldigheter för MAH också gäller *"registration holder"*. Detta behöver förtydligas i direktivet, se till exempel kapitel 5 artikel 56–61.

Observera att i definitionen växtbaserade läkemedel ingår traditionella växtbaserade läkemedel som en underkategori. För växtbaserade läkemedel som ska visa effekt med stöd av kliniska studier gäller hela förordningen och direktivet och det är endast skillnader och undantag för traditionella växtbaserade läkemedel som specificeras i direktivets artiklar 134–141. Det är därmed viktigt att granska hur begreppen *"växtbaserade läkemedel"* och *"traditionella växtbaserade läkemedel"* används i det nya förslaget.

Växtbaserade läkemedel har enligt den idag gällande lagstiftningen möjlighet att gå central procedur. I den nya förordningen (artikel 3, annex 1 punkt 3) anges att allergener och växtbaserade läkemedel exkluderas den centrala proceduren.



Det är Läkemedelsverkets förmodan att detta troligen ska avse traditionella växtbaserade läkemedel och att ordet ”**traditionella**” därför måste läggas till. Traditionella växtbaserade läkemedel är endast avsedda för egenvård och är undantagna krav på kliniska studier som visar effekt. Läkemedelsverkets ståndpunkt är att växtbaserade läkemedel som ansöker om godkännande med kliniska studier som visar effekt ska fortsatt ha möjlighet att gå central procedur.

## 16. Radiofarmaka

Läkemedelsverket stödjer insatser för att lösa det regulatoriska dilemma som orsakas av de olika krav i strålskydds- respektive humanläkemedelsdirektivet som i dag finns för terapeutiska radiofarmaka.

Direktivets skälssats 19 tar specifikt upp de speciella krav som bör åtfölja användningen av terapeutiska radiofarmaka, dvs individuell anpassning av stråldosen till målvävnad och riskorgan för att optimera effekt versus toxicitet. Denna punkt återspeglas dock inte i lagtexten, vilket därför behöver åtgärdas. Ytterligare aspekter kring radiofarmaka som behöver regleras omfattar möjlighet till decentraliserad produktion, speciella krav på SmPC, incitament för stråldosoptimering för befintliga radiofarmaka, med mera.

Läkemedelsverket föreslår därför att terapeutiska radiofarmaka inkluderas i direktivets annex VII och att det författas ett adapterat regelverk specifikt för denna grupp av läkemedel.

## 17. Produktdatabas

På flera ställen i både direktivet och förordningen tas utveckling av olika databaser upp. Läkemedelsverket ser positivt på att man tillgängliggör mer information på EU-nivå och hittar nya samverkansmöjligheter genom ökade digitaliseringsmöjligheter och krav på definierade elektroniska format på det som ska skickas in till myndigheterna. Erfarenheter från implementering av andra förordningar har visat på vikten av att man reglerar dessa gemensamma databaser på en övergripande nivå i förordningen, men att man för detaljerad reglering hänvisar till genomförande-akter, vilket Läkemedelsverket förordar även här. Det är viktigt att arbetet utgår från tydlig samverkan mellan EMA och medlemsstaterna för att få användbara systemstöd och en effektiv hantering för de uppgifter som ska utföras i databaserna.

Läkemedelsverket förordar att man har en EU-gemensam, heltäckande produktdatas som kan användas i flera syften och integreras med andra systemstöd och antar att så är syftet med förslaget, men det är inte helt tydligt. Ett exempel är i direktivets artikel 92, *Variation of marketing authorisation*, där man hänvisar till att vissa ändringar ska uppdateras av MAH direkt i databasen, men man hänvisar inte till någon artikel som reglerar denna databas. Läkemedelsverket antar att det är den databas som åsyftas i artikel 138 *Objectives and tasks of the Agency*, punkt 1 (n). Där anges att EMA ska bygga en publik databas för humanprodukter som ska uppdateras och hanteras oberoende från läkemedelsföretag. I punkt 2 specificeras innehållet ytterligare samt att MAH som ska skicka in informationen om produkterna samt ändringar av informationen till EMA. Detta är i linje med gällande förordning 2004/726 artikel 57, som reglerar den så kallade ”artikel 57-databasen” och vars syfte idag främst är relaterat till farmakovigilans. Läkemedelsverket anser att en EU-gemensam produkt-databas med det bredare syftet framöver bör regleras i en separat artikel och inte enbart som en punkt under EMAs ansvar.

Medlemsstaterna bör framöver ges ett tydligt ansvar för samverkan i utvecklingen samt löpande kvalitetssäkring av data för nationellt godkända produkter i relation till myndigheternas ansvar för godkännande av produkter och ändringar för att garantera kvaliteten. Detaljer om exempelvis format, hanteringsprocedurer och access gällande informationen i databasen bör regleras i en genomförande-akt. Det skulle ge förbättrade förutsättningar för att förtydliga krav på databasen och dess innehåll och kunna uppdatera över tid.

## **18. Påverkan på / av annan europeisk lagstiftning**

Utifrån de höga regulatoriska kraven på läkemedel i relation till många andra produktgrupper är det viktigt att det är tydligt att läkemedelsdirektivet har företräde framför annan EU-lagstiftning om lagstiftningarna står i konflikt med varandra. I direktivets artikel 1.4 har det förtydligats att detta gäller i de fall en produkt både omfattas av definitionen av läkemedel och definitionen av en annan produktgrupp. I nuvarande direktiv beskrivs detta som att det gäller ”vid tveksamhet”, men det ska tolkas som att det gäller om båda definitionerna är uppfyllda. Läkemedelsverkets bedömning är att den nya formuleringen inte ändrar något i sak, utan i stället tydligare beskriver när läkemedelslagstiftningen har företräde. Läkemedelsverket instämmer därför i förslaget på nya formulering.

## 18.1. European Health data Space (EHDS)

Förordningen om ett europeiskt hälsodataområde, EHDS, är under förhandling. Det finns korsreferenser mellan EHDS och EU-läkemedelsrättsakterna. I förordningens artikel 166 behandlas EMAs operativa arbete med hälsodata, dvs hantering av data som inte enbart härrör från kliniska prövningar. I det reviderade direktivets artikel 200(4) finns motsvarande skrivning som även omfattar de nationella myndigheterna,

Läkemedelsverket anser att hanteringen av hälsodata kommer att behöva utvecklas operativt av såväl de nationella läkemedelsmyndigheterna som av EMA, om EHDS och läkemedelsrättsakterna antas. Läkemedelsverket anser dock att de nationella läkemedelsmyndigheterna inte utan vidare ska förbigås av EU-institutioner vid hantering av nationella hälsodata för regulatoriska syften, så som det kan tolkas av skrivningar i EHDS. Skäl för nationell hantering är att den kompetens som finns vid medlemsstatens läkemedelsmyndighet kan behövas vid hantering av nationella datas särart, och då utlämnande av data kan påverka rikets säkerhet och nationell patientsäkerhet.

## 18.2. Patent och SPC

Läkemedelsverket bedömer att grundläggande patent- eller SPC-tilläggs-tider inte påverkas av förslagna läkemedelsrättsakter (grundläggande patent 20 år, SPC-tider max 5 år + 6 månader föreslås inte förändras).

Däremot föreslås förändringar i Bolar-undantagets tillämpning inom EU vilket innebär att vissa aktiviteter tillåts trots att substansen är skyddad av patent, se läkemedelsdirektivets artikel 85. Läkemedelsverket anser att om detta kan leda till ökad innovation och stöd för generikamarknaden samt bättre tillgänglighet inom EU är det positivt.

Läkemedelsverket är positiv till att undantaget från bedömning av intrång i patent eller tilläggs patent (SPC) utvidgas till att även gälla försäljnings-tillståndsansökningar för hybrider och bio-hybrider, som är ett nytt begrepp, direktivets artikel 85. Hybrider och biohybrider liknar referensprodukten, men med vissa skillnader i styrka, indikation eller läkemedelsform. I 1 kap. 3 § patentlag (1967:837) täcks detta in (artikel 10.1—10.4 i 2001/83/EG anges). Förslaget, som det nu är formulerat, innebär ingen större förändring i Sverige med undantag för tillägget av begreppet biohybrid.

Läkemedelsverket är också positiv till att framtagande av data till ansökan för hälsoekonomiska utredningar (HTA) samt pris- och subventioneringsbedömningar kan utföras under gällande patent, dvs att en patentbrytande bestämmelse erbjuds.

Läkemedelsverket är även positiv till att aktiviteter som är kopplade till framtagande av underlag för de specificerade undantag får göras det gäller bl.a. inköp, tillverkning, lagring mm. I direktivets skälssats 63 förtydligas detta.

### 18.3. SoHO-lagstiftning

Kommissionen förslag till en förordning om kvalitets- och säkerhetsstandarder för ämnen av mänskligt ursprung avsedda för användning på människor (förordningen om SoHO) är under förhandling. Läkemedelsverket noterar att definitionen för ”*substances of human origin*” föreslås breddas i förordningen om SoHO och det finns referens till SoHO både i förslag på reviderat direktiv och ny förordning för humanläkemedel.

Läkemedelsverkets bedömning är att den nya definitionen av begreppet ”SoHO” gör att fler SoHO-deriverade produkter och deras förädling kan utgöra läkemedel, vilket kan medföra ytterligare utökat regulatoriskt ansvar och resursbehov.

Läkemedelsverket instämmer i direktivets förslag i artikel 4.1(31) att införa en definition för läkemedel med ursprung i ämnen av mänskligt ursprung (*substances of human origin*, SoHO), andra än läkemedel för avancerade terapier. Det är viktigt att tydliggöra vilka produkter som ska regleras under detta regelverk och vilka produkter som ska regleras som läkemedel. Om definitionen läses tillsammans med skälssats 16 tycks den föreslagna definitionen omfatta de produkter som bör regleras som läkemedel i denna grupp produkter. Då det kan förväntas många gränsdragningsfall vore det dock bra om termen ”*industrial process*” definieras i lagstiftningen i stället för att enbart omnämnas i en skälssats. Det behöver också tydligt framgå i vilken mån poolning av donerat material är ett krav för att omfattas av den första punkten av definitionen.

SoHO-förordningen stipulerar att det ska finnas en ”*SoHO Coordination Board*” och att den ska svara EMA på fråga om regulatoriskt status inom 30 dagar. Läkemedelsverket stödjer detta och förutsätter att de nationella myndigheterna blir delaktiga i processerna.

### 18.4. HTA-förordningen

Det finns korsreferenser mellan HTA-förordningen (förordning (EU) 2021/2282) och såväl förslag på reviderat läkemedelsdirektiv som på förslag på ny läkemedelsförordning.

Läkemedelsverket anser att lagkrav på ökad samverkan och informationsutbyte mellan regulatoriska och HTA-myndigheter är bra, men kommer att kräva processuellt utvecklingsarbete såväl nationellt som inom EU.

Läkemedelsverket anser att det är otydligt hur regulatoriska myndigheter och HTA ska samverka över värdering av komparativa studier med HTA-syfte, och vem som har rätt att överpröva bedömning av utfall i studier/granskning.

## **18.5. Avgiftsförordning humanläkemedel**

Förändringar i humanläkemedelslagstiftningen kommer att medföra behov av översyn av avgiftsförordningen för humanläkemedel (förordningen om avgifter till Europeiska läkemedelsmyndigheten).

## **18.6. Medicinteknik-förordningen**

I förhållande till förordningen om medicintekniska produkter (förordning (EU) 2017/745) finns det ett flertal oklarheter som behöver förtydligas vad gäller situationer där olika lagstiftning samtidigt är tillämpliga. Det gäller bl.a. nytta-riskbedömning, märkning, säkerhetsövervakning och marknadskontroll där klargöranden krävs. Det är också av vikt att samma nomenklatur används i de olika lagstiftningarna så att inte ytterligare oklarheter uppstår.

## **18.7. Ändringsförordningen**

Ändringar av försäljningstillstånd regleras i kommissionens förordning om granskningar av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel (förordning (EG) 1234/2008), och även i direktivets artikel 92. I bestämmelsen anges att undantag från att skicka in en ändring kan göras i de fall som innehavaren av försäljningstillstånd kan göra ändringar direkt i databasen. Det saknas dock en referens till vilken databas som avses. En delegerad akt ska tas fram för att tydliggöra regler och kriterier för ändringar.

## **19. Budgetära konsekvenser**

Nytt i förslaget (förordningens skälssats 40, respektive direktivets skälssats 43) är det uttalade kravet på att respektive medlemsstat ska tillgängliggöra tillräckliga ekonomiska resurser för att upprätthålla de personella och andra resurser som krävs för att den nationella läkemedelsmyndigheten ska kunna fullgöra de åtaganden som stipuleras i direktiv och förordning.

Motsvarande formulering finns inte med i själva lagtexten, och konsekvensen av skrivningen är oklar.

En möjlig konsekvens skulle kunna vara ökade krav på att tillhandahålla resurser till det gemensamma arbetet. Det är också tänkbart att kommissionen i förlängningen avser att medlemsländerna ska finansiera sina egna myndigheter i större utsträckning.

Den omfattande revisionen av lagstiftningen för humanläkemedel, som förväntas införas med övergångstid på endast 18 månader, kommer att kräva stora resurser för att säkerställa en ordnad implementering. Läkemedelsverket kommer att behöva tillföras medel för detta arbete.

## 20. Förkortningar och begrepp

ASMF (Active substance Master File) Masterfile för aktiv substans

ATMP (Advanced Therapy Medicines) Avancerad terapiläkemedel

CAT (Committee for Advanced Therapies) EMAs kommitté för ATMP

CHMP (Committee for Human Medical Products) EMAs Humanläkemedelskommitté

CMDh (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human)

CMS (Concerned Member State) Berörd medlemsstat

COMP (Committee for Orphan Medical Products) EMAs Särsläkemedelskommitté

DCP (Decentralised Procedure) Decentral procedur

EMA (European Medicines Agency) Europeiska läkemedelsmyndigheten

ERA (Environmental Risk Assessment) Miljöriskbedömning

GCP (Good Clinical Practice) God klinisk sed

GMP (Good Manufacturing Practice) God tillverknings sed

HMPC (Committee for Herbal Medicinal Products)

HTA (Health Technology Assessment) Hälsoekonomisk bedömning

HUMN (High Unmet Medical Need) Stort ej tillgodosett medicinskt behov

JAP (Joint Audit Programme) Gemensamt revisionsprogram

MAH (Marketing Authorisation Holder) Innehavare av försäljningstillstånd

MRP (Mutual Recognition Procedure) Ömsesidig procedur

MSSG (Medicine Shortages Steering Group)

NCA (National Competent Authority) Nationell Läkemedelsmyndighet

PDCO Paediatric Drug Committee) EMAs barnläkemedelskommitté

PIP (Paediatric Investigational Plan) Pediatriskt prövningsprogram

PSUR (Periodic Safety Update Report) Periodisk säkerhetsrapport

PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) EMAs säkerhetskommitté

QP (Qualified Person) Sakkunnig person

RMS (Reference Member State) Referensland

SmPC (Summary of Product Characteristics) Produktresumé

SoHO Substance of Human Origin) Ämne av mänskligt ursprung

SPC (Supplementary Protection Certificate) Tilläggsskydd

## 21. Referenser

1. [prime-5-years-experience\\_en.pdf \(europa.eu\)](#)
2. European Ombudsman's recommendations on EMA's pre-submission activities <https://www.ombudsman.europa.eu/en/decision/en/116683>
3. KOM rapport om additional monitoring: [EUR-Lex - 52019DC0591 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](#)



Detta yttrande har beslutats av ställföreträdande generaldirektör Joakim Brandberg efter föredragning av koordinatör Ingrid Landberg. I den slutliga handläggningen har även stabsdirektören Anette Nilsson, direktörerna Veronica Arthursson, Lena Björk och Monica Lidberg, chefsläkaren Torbjörn Söderström samt koordinatörerna Åsa Kumlin Howell och Hannes Eintrei deltagit

Joakim Brandberg

Ingrid Landberg

**Detta beslut har hanterats digitalt och är därför inte undertecknat**

Kopia till: registrator

Adress: Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala

Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42

Telefon: 018-17 46 00

E-post: [registrator@lakemedelsverket.se](mailto:registrator@lakemedelsverket.se)

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



**LÄKEMEDELSVERKET**  
SWEDISH MEDICAL PRODUCTS AGENCY