



Er ref/dnr: S2023/01768

Vårt dnr: 2023/0090

Socialdepartementet

Stockholm 1 september 2023

Yttrande över EU:s läkemedelslagstiftning: Kommissionens förslag på förordning och direktiv om humanläkemedel

Naturskyddsföreningen är Sveriges största miljöorganisation med visionen att nå en frisk och levande planet. Eftersom föreningens kompetensområde är inom miljöområdet har endast dessa aspekter av lagförslagen kommenterats.

Sammanfattning

- Naturskyddsföreningen anser att miljörisker ska ingå i nytta-riskvärderingen av ett läkemedel.
- Naturskyddsföreningen anser att ett läkemedel ska kunna receptbeläggas om det har negativa effekter på miljön.
- Naturskyddsföreningen välkomnar att persistens ska bedömas hos den aktiva substansen och andra tillsatta ämnen i alla läkemedel.
- Naturskyddsföreningen stödjer att miljöriskbedömningar ska göras för läkemedel godkända innan 30 oktober 2005.
- Naturskyddsföreningen anser att läkemedelsbranschen måste bli betydligt mer transparent. Resultat av miljöriskbedömningar och information om tillverkningsplatser måste göras offentligt.
- Naturskyddsföreningen stödjer förslagen som syftar till att minska antibiotikaresistens. Det är viktigt att antibiotika receptbeläggs och att åtgärder görs för att antibiotika inte ska nå naturen.
- Naturskyddsföreningen anser att det inte ska vara tillåtet att göra offentlig reklam för miljöskadliga läkemedel.

- Naturskyddsföreningen anser att lagstiftningen bör adressera miljöskadliga utsläpp från läkemedelsfabriker.

Inledning

Läkemedel är viktiga för att förebygga, lindra och bota sjukdomar. Det är dock ett problem när läkemedel hamnar i naturen eftersom de ofta är designade för att ha en specifik effekt på en organism och samtidigt vara stabila så att de inte bryts ner innan de uppnått sin effekt. Ofta tas endast en liten del av den intagna/applicerade dosen upp av kroppen och resten utsöndras via urin/avföring eller sköljs av kroppen och når via avloppsvattnet sjöar och vattendrag. Lokalt kan utsläpp från läkemedelsfabriker vara ett stort problem.

Läkemedel hittas i nästan alla vatten över hela jorden [1, 2]. Våra svenska sjöar och vattendrag innehåller en lång rad av olika läkemedel [3]. Läkemedel kan ha olika effekter i naturen, vissa läkemedel kan t.ex. påverka djurs reproduktionsförmåga eller beteende, och antibiotika i naturen bidrar till antibiotikaresistens. Eftersom läkemedel kommer att användas är det viktigt att vi redan från början utvecklar och premierar läkemedel med så liten effekt som möjligt på naturen. För att minska läkemedelseffekter i miljön innehåller EU:s föreslagna avloppsdirektiv krav på rening av läkemedel i större avloppsreningsverk, vilket läkemedelsbolag som säljer miljöskadliga läkemedel ska bekosta. Kostnaden för avloppsrening kan således bli stor för läkemedelsbolag som säljer miljöskadliga läkemedel, och det bör därför vara ekonomiskt fördelaktigt att satsa på utveckling av "miljösäkra" läkemedel.

Sedan 2006 ska läkemedelsbolagen undersöka och dokumentera miljöeffekter av läkemedel. Resultat från en miljöriskbedömning (ERA) ingår inte i nytta-riskvärderingen när det avgörs om ett läkemedel ska godkännas för försäljning. Att miljöaspekter inte kan beaktas i nuvarande system gör att bevisat miljöskadliga läkemedel kan sättas på marknaden utan restriktioner, och sedan hamna i våra vatten där de riskerar att påverka hela ekosystem. Med dagens system kan ett medlemsland inte heller göra egna begränsningar, som att receptbelägga ett läkemedel som observerats orsaka stora miljöproblem i landet.

Miljöriskbedömningar saknas för många läkemedel som finns på marknaden, och för de läkemedel som har testats så är resultaten generellt sett inte offentliga. Idag är det ett stort problem för landets regioner, sjukvårdspersonal, upphandlare och apotekare att information om läkemedels miljöaspekter inte är offentliga, då informationen behövs för att kunna göra aktiva val [4].

Både tillverkning av läkemedel och tillverkning av aktiv substans ska ske enligt god tillverkningsssed (GMP), ett regelverk för hur läkemedelsindustrin ska tillverka läkemedel så att läkemedel håller hög kvalitet och är säkra att använda. För tillfället finns inga krav på att inte släppa ut läkemedel eller andra miljöskadliga ämnen vid tillverkning och från läkemedelsfabriker kan läkemedel, tungmetaller och lösningsmedel hamna i miljön genom orenat avfallsvatten [5]. Det finns rapporter som påvisar extremt höga läkemedelsutsläpp från fabriker i t.ex. Indien och Kina [6-8], vilket påverkar både ekosystem och människors hälsa, samt är en grogrund för utveckling av antibiotikaresistens [9-11].

Idag är informationen om var ett läkemedel produceras sekretessbelagt, vilket gör det mycket svårt för externa granskningar och jämförelser [12]. Även om framställningsland är sekretessbelagt i Europa så kräver Nya Zeeland att läkemedelsbolag offentliggör var deras tillverkning sker. Den informationen

publiceras i en databas som är sökbar och den som vill kan ta reda på vilket företag (på vilken adress) som tillverkar den aktiva substansen, var den färdiga produkten tillverkas samt var läkemedlet förpackas. EU skulle kunna kräva en sådan öppenhet.

Det finns strategier och mål för att minska problemet med läkemedel i miljön. År 2019 publicerades "Europeiska unionens strategi om läkemedel i miljön" som uttrycker att vi måste "Stödja utvecklingen av läkemedel som är mindre farliga för miljön och främja en grönare tillverkning" samt "Förbättra miljöriskbedömning och översynen". År 2020 publicerades "Pharmaceutical Strategy for Europe" som tar upp miljöaspekten i stycke 4.2. där ökad transparens och stärkt miljöriskbedömning ingår. Sveriges har, sedan 2021, etappmålet "Läkemedel i miljön" med syftet att regleringar och andra åtgärder för att minimera negativa miljöeffekter av läkemedel ska finnas på plats i Sverige, i EU eller internationellt senast 2030. Nu måste dessa fina ord omsättas till handling.

Ett specifikt mål med den nya läkemedelslagstiftningen är "make medicines more environmentally sustainable". Naturskyddsföreningen välkomnar den ambitionen men tycker inte att lagförslagen lever upp till ambitionen.

Naturskyddsföreningen lämnar härmed sina synpunkter på kommissionens förslag.

Allmänna synpunkter

Naturskyddsföreningen är positiv till kommissionens övergripande intentioner om ökad hänsyn till miljö. Naturskyddsföreningen välkomnar föreslagna åtgärder för att minska antibiotikaresistensen, men anser att förslaget måste skärpas på flera andra områden gällande miljön. Förslaget måste framför allt på ett bättre sätt adressera

1. Större hänsyn till miljörisker

När ett läkemedel bedöms vara skadligt för miljön måste denna information beaktas. Naturskyddsföreningen anser att miljöriskbedömningarna ska vägas in i nytta-riskbedömningen av ett läkemedel, och att miljöskadliga läkemedel ska receptbeläggas.

2. Ökad transparens

Naturskyddsföreningen vill se ökad transparens inom hela läkemedelsbranschen. Var läkemedelssubstanser och läkemedel är producerade samt resultat från miljöriskbedömningar bör vara offentlig information.

3. Minskade utsläpp vid produktion

Miljöbelastningen av utsläpp från läkemedelsfabriker kan i vissa fall vara mycket stor. Naturskyddsföreningen anser att utsläpp från läkemedelsproduktion måste regleras och anser att krav bör införas på att fabriker inte får släppa ut förorenat vatten i naturen.

Specifika synpunkter Direktivet COM(2023) 192

Artikel 4 (definitioner)

En grundförutsättning för att kunna stödja utveckling av läkemedel som är mindre farliga för miljön (åtgärd 5.2 i EU:s strategi om läkemedel i miljön) är att miljöskadlighet vägs in i godkännandeprocessen. Naturskyddsföreningen anser att

resultat från miljöriskbedömning (Artikel 22) och "post-authorisation"-studier (artikel 87) ska vägas in i nytta-riskvärderingen och föreslår därför detta tillägg i Artikel 4:

(41) 'benefit-risk balance' means an evaluation of the positive therapeutic effects of the medicinal product in relation to the risks referred to in point (35), subpoint (a), (b) or (c);

Artikel 21 (risk management plan)

Naturskyddsföreningen önskar att denna artikel inkluderar information om vad en "risk management plan" ska innehålla.

Artikel 22 (miljöriskbedömningar)

Naturskyddsföreningen misstänker att paragraf 1 hänvisar till fel paragraf, och tycker att det är mer logiskt om det står

*1. When preparing the environmental risk assessment ('ERA') to be submitted pursuant to Article 6(2), the applicant shall take into account the scientific guidelines on the environmental risk assessment of medicinal products for human use as referred to in **paragraph 5** [...]*

Naturskyddsföreningen välkomnar tillägget av miljöriskbedömningen ska indikera egenskaperna PBT, vPvB, PMT, vPvM, samt hormonaktiva egenskaper (Paragraf 2). Föreningen anser dock att, för tydlighetens skull, hormonstörande egenskaper blir en egen punkt och harmoniseras med CLP-definitionen:

*2. The ERA shall indicate whether the medicinal product or any of its ingredients or other constituents is **classified according one of the following substances according to the criteria of Annex I to the Regulation (EC) No 1272/2008 as:***

(a) persistent, bioaccumulative and toxic (PBT);

(b) very persistent and very bioaccumulative (vPvB);

(c) persistent, mobile and toxic (PMT), very persistent and very mobile (vPvM); or ~~are endocrine active agents.~~

*(d) **endocrine disruptor***

När en miljöriskbedömning visar på att ett läkemedel kan ha negativa miljöeffekter anser Naturskyddsföreningen att miljöriskbedömningen alltid ska inkludera riskreducerande åtgärder.

Då antibiotikaresistens är ett av de största hoten mot hälsa globalt, och antibiotikaresistens ökar med utsläpp av antibiotika, anser Naturskyddsföreningen att paragraf 4 är en viktig pusselbit i kampen mot antibiotikaresistens.

För att t.ex. sjukvård och apotek ska kunna beakta miljöskadlighet hos olika läkemedel och, där det finns olika alternativ, premiera miljöbra läkemedel över miljöskadliga, så måste resultaten finnas tillgängliga. Därför föreslår Naturskyddsföreningen tillägg av en ny paragraf till Artikel 22:

*8. **The outcome of the assessment of the ERA including the data submitted by the marketing authorisation holder shall be made publicly available by the Agency and the member state.***

Artikel 23 (miljöriskbedömningar)

Naturskyddsföreningen välkomnar Artikel 23 eftersom det är ett problem att miljöriskbedömningar saknas för läkemedel godkända innan 2006. Föreningen anser dock att miljöriskbedömningar ska göras på alla läkemedel, och inte bara på utvalda. Det är dessutom oklart vad som krävs för att ett läkemedel ska anses "potentially harmful" och därmed riskbedömas.

Artikel 27 (hjälpämnen)

Ett läkemedel innehåller den aktiva substansen samt olika så kallade hjälpämnen (excipients), vilket kan vara ämnen som gör läkemedlet stabilare eller att det får en viss färg/konsistens. En del hjälpämnen som används idag i läkemedel är förbjudna i t.ex. mat eftersom de inte kan garanteras säkra (t.ex. titandioxid).

Naturskyddsföreningen önskar ett tydligare regelverk kring vad som får användas som hjälpämne och att alla hjälpämnen riskbedöms. Paragraf 2-7 avser endast färgämnen, men föreningen anser att de paragraferna bör gälla för alla hjälpämnen.

Naturskyddsföreningen är positiva till att alla hjälpämnen ska redovisas i ansökan om godkännande (Artikel 27(1); Annex II). Föreningen anser även att denna information ska vara offentlig och stödjer att ett läkemedels hjälpämnen ska anges i läkemedlets bipacksedel (Annex VI).

Artikel 44 (villkorade försäljningstillstånd)

Naturskyddsföreningen stödjer förslaget att ett nationellt försäljningstillstånd kan villkoras med att miljöeffekter ska samlas in efter godkännande (paragraf 1(h)). För att insamlandet av miljöeffekter ska vara relevant krävs också att den insamlade informationen kan användas som underlag i en nytta-riskbedömning och i bedömning av receptbeläggning.

Artikel 51 (receptbeläggning)

Läkemedel som har en negativ effekt på miljön måste få användas om nyttan överväger risken och det inte finns bättre alternativ. Däremot anser föreningen att försäljning av miljöskadliga läkemedel ska kunna begränsas så att de bara används när det är nödvändigt. Ett sätt att göra en sådan begränsning är att receptbelägga miljöskadliga läkemedel.

Naturskyddsföreningen välkomnar paragraf 1(e) och 1(f) som innebär receptbeläggning av antibiotika och persistenta läkemedel. Föreningen anser dock att ett läkemedel kan vara miljöskadligt utan att klassas som persistent och att även hjälpämnen kan vara problematiska. Det bör även vara en bättre harmonisering mellan EU:s olika lagstiftningar. Om ett läkemedel klassificeras som prioriterat ämne i direktivet om miljö kvalitetsnormer för ytvatten (2008/105/EC) eller som en grundvattenförorening i grundvattendirektivet (2006/118/EG) bör det receptbeläggas utan ytterligare utredning.

Naturskyddsföreningen föreslår därför dessa förändringar i paragraf 1:

1. A medicinal product shall be subject to medical prescription where it:

(f) contains an active substance or an excipient which are is persistent, bioaccumulative and toxic, or very persistent and very

bioaccumulative, or persistent, mobile and toxic, or very persistent and very mobile, or are endocrine active for which medical prescription is required as risk minimisation measure with regard to the environment, unless the use of the medicinal product and the patient safety require otherwise.

(g) contains a substance for which the ERA show a risk to the environment, for which medical prescription is required as risk minimisation measure with regard to the environment.

(h) contains an active substance classified as a priority substance in Annex I to Directive 2008/105/EC or pollutant in Annex I to Directive 2006/118/EC.

Artikel 58 (spårbarhet)

Naturskyddsföreningen välkomnar artikel 58 som kräver att innehavaren av försäljningstillståndet ska veta ursprunget på dess produkt, och att myndigheter ska kunna ta del av denna information. Föreningen anser dock att denna information ska vara offentlig.

Artikel 69 (information gällande antibiotika)

Naturskyddsföreningen anser att det är ett bra förslag att öka kunskapen kring antibiotika till sjukvårdspersonal (Paragraf 1) och till patient (paragraf 2). Föreningen är tveksam till att informationen till patient kan ges digitalt, då föreningen befärrar att den inte kommer att läsas då.

Article 87 (studier efter godkännande)

Naturskyddsföreningen välkomnar Artikel 87 som innebär att en medlemsstats myndighet kan ålägga försäljningsinnehavaren att utföra en "post-authorisation study" för att bl.a. undersöka miljörisker, antibiotikaresistens och samla in miljöövervakningsdata (Paragraf 1(c)). Föreningen vill dock poängtera vikten av att resultat från en sådan genomförd studie måste kunna användas som underlag i en nytta-riskbedömning och i bedömning av receptbeläggning.

Artikel 102 (Nationell webportal)

Naturskyddsföreningen anser att Information om var läkemedelssubstanser och läkemedel är producerade samt resultat från miljöriskbedömningar bör vara offentliga. Denna information bör vara tillgänglig i den nationella webportalen, men även i den europeiska webportalen som hanteras av EMA (Artikel 104 i förslag COM(2023) 193).

I den nationella webportalen ska "summaries of product characteristics" göras offentligt tillgänglig (paragraf 1(b)). Naturskyddsföreningen föreslår i första hand att resultat från miljöriskbedömningar och information om var läkemedlet är producerat inkluderas i denna sammanfattning (se kommentarer för Annex V), och i andra hand detta tillägg i artikel 102:

1. Each Member State shall set up and maintain a national medicines web-portal which shall be linked to the European medicines web-portal established in accordance with Article 104 of [revised

Regulation (EC) No 726/2004]. By means of the national medicines web-portals, the Member States shall make publicly available at least the following:

(e) the outcome of the ERA;

(f) all excipients in the medicinal product;

(g) the location of the manufacturing of both active pharmaceutical substances and the medicinal product.

Artikel 143 (krav för tillverkningsstillstånd)

Det bör finnas krav på att läkemedelsfabriker inte får släppa ut miljöskadliga ämnen i naturen. Parallellt med att GMP-riktlinjerna i EudraLex uppdateras föreslår Naturskyddsföreningen följande tillägg i artikel 143 (1):

1. In order to obtain the manufacturing authorisation, the applicant shall submit an application by electronic means to the competent authority of the Member State concerned.

That application shall include the following particulars:

(e) proof that the site of manufacturing uses the best available technique to limit discharge of chemicals and pharmaceutical residues to the wastewater.

Artikel 147 (Skyldigheter för innehavaren av tillverkningsstillstånd)

Naturskyddsföreningen står bakom kraven som ställs på innehavaren av tillverkningsstillståndet i Artikel 147. En tydlig skyldighet att producera läkemedel enligt GMP, tillåta tillsyn av myndigheter, hantera avfall lagligt osv. är en förutsättning för säker läkemedelsproduktion. För att minska skadliga utsläpp från fabriker föreslår Naturskyddsföreningen följande tillägg:

1. Member States shall ensure that manufacturing authorisation holders shall:

(k) use appropriate wastewater treatment system so that the wastewater from all relevant sites at all times is not harmful to the environment.

Artikel 177 (reklam)

Naturskyddsföreningen anser att det inte är lämpligt att göra reklam för miljöskadliga läkemedel eftersom syftet med reklam är ökad försäljning. Enligt artikel 177(1) ska det inte vara tillåtet att göra reklam för receptbelagda läkemedel, vilket Naturskyddsföreningen stödjer. Eftersom Artikel 51 för tillfället inte kräver receptbeläggande av läkemedel med negativ effekt på miljön så föreslår Naturskyddsföreningen ett tillägg i artikel 177:

1. Member States shall prohibit the advertising to the general public of medicinal products that:

(c) contain substances classified as harmful to the environment in the ERA or listed as a priority substance in Directive 2008/105/EG on environmental quality standards in the field of water policy.

Artikel 195 och 196 (återkallande av ett läkemedel)

Det kan vara svårt att förutspå de verkliga miljöeffekterna i naturen genom miljöriskbedömningens olika tester i laboratorium. Därför välkomnar Naturskyddsföreningen artikel 195(2) och 196(1f) som ger rätt att dra tillbaka försäljningstillståndet och ta bort det från marknaden om stora hälso- eller miljöeffekter identifieras och dessa inte har adresserats av tillståndsinnehavaren.

Föreningen anser dock att stora hälso- och miljöeffekter bör vägas in i nytta-riskvärderingen och genom den värderingen kunna förbjudas om risken överväger nyttan. Med liggande förslag är det oklart vad tillståndsinnehavaren förväntas kunna göra om läkemedlet är ett miljöproblem.

Artikel 207 (insamling av kasserade läkemedel)

Naturskyddsföreningen stödjer Artikel 207 men föreslår ett tillägg då det inte bara är insamlingen utan även hur det insamlade materialet destrueras.

Member States shall ensure that appropriate collection systems are in place for medicinal products that are unused or have expired.

The Member States shall ensure that the collected pharmaceuticals are destroyed properly without leakage to the environment.

Specifika synpunkter Bilagor till COM(2023) 192**Annex V: CONTENTS OF SUMMARY PRODUCT CHARACTERISTICS**

Naturskyddsföreningen anser att denna "summary of product characteristics" ska innehålla information om produktens miljöpåverkan (resultat av miljöriskbedömning och resultat insamlade på annat sätt) samt information om var produkten och dess ingående aktiva substanser är tillverkade.

Specifika synpunkter Förordningen COM(2023) 193**Artikel 15 (nekande av försäljningstillstånd)**

Naturskyddsföreningen anser att det är viktigt att om en ansökan inte inkluderar resultat från en komplett miljöriskbedömning, eller att miljörisiker inte adresseras, så ska en ansökan inte kunna godkännas. Därför är den föreslagna Paragraf 1(d) viktig.

Artikel 20 (studier efter godkännande)

Naturskyddsföreningen välkomnar Artikel 20 som innebär att en medlemsstats myndighet kan ålägga försäljningsinnehavaren att utföra en "post-authorisation study" för att bl.a. undersöka miljörisiker, antibiotikaresistens och samla in miljöövervakningsdata (Paragraf 1(c)). Föreningen vill dock poängtera vikten av att resultat från en sådan genomförd studie måste kunna användas som underlag i en nytta-riskbedömning och i bedömning av receptbeläggning.

Artikel 71 (marknadsexklusivitet)

För att premiera företag att utveckla sälläkemedel (orphan drugs) kan sälläkemedel få marknadsexklusivitet under en tid. Vissa försäljningstillstånd kan dock ges för andra läkemedel med samma terapeutiska effekt om de är säkrare, effektivare eller kliniskt överlägsna (Paragraf 4(c)). Naturskyddsföreningen anser att även läkemedel lägre miljöpåverkan ska kunna beviljas försäljningstillstånd och föreslår detta tillägg:

4. By way of derogation from paragraph 1, and without prejudice to intellectual property law, the marketing authorisation may be granted, for the same therapeutic indication, to a similar medicinal product if:

(d) the second applicant can establish in the application that the second medicinal product, although similar to the orphan medicinal product already authorised, has less negative effects on the environment.

Artikel 104 (Europeisk webportal)

Naturskyddsföreningen anser att resultat från miljöriskbedömningar samt information om var läkemedelssubstanser och läkemedel är producerade bör vara offentliga och publiceras i europeiska läkemedelsmyndighetens webportal.

Litteratur

1. aus der Beek T, et al. 2016. Pharmaceuticals in the environment - Global occurrences and perspectives. Environ Toxicol Chem. doi: 10.1002/etc.3339.
2. Wilkinson JL, et al. 2022. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. Proc Natl Acad Sci U S A. doi: 10.1073/pnas.2113947119.
3. Malnes D, et al. 2021. Rapport: Förekomst av organiska miljöföroreningar i svenska ytvatten - Kartläggning av Sveriges tre största sjöar, tillrinnande vattendrag och utlopp.
4. Linder E, et al. 2023. Knowledge support for environmental information on pharmaceuticals: experiences among Swedish Drug and Therapeutics Committees. BMC Health Serv Res. <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09646-7> 5.
5. Changing Markets Foundation. 2018. Rapport: Hyderabad's pharmaceutical pollution crisis: Heavy metal and solvent contamination at factories in a major Indian drug manufacturing hub.
6. Larsson DG, et al. 2007. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. J Hazard Mater. doi: 10.1016/j.jhazmat.2007.07.008.
7. Fick J, et al. 2009. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. Environ Toxicol Chem. doi: 10.1897/09-073.1.
8. Li D, et al. 2008. Determination and fate of oxytetracycline and related compounds in oxytetracycline production wastewater and the receiving river. Environ Toxicol Chem. doi: 10.1897/07-080.1.
9. Changing Markets and Ecostorm. 2016. Rapport: Impacts of pharmaceutical pollution on communities and environment in India. 2016.
10. Swedwatch. 2020. Rapport: The health paradox - Environmental and human rights impacts from pharmaceutical production in India and the need for supply chain transparency. ISBN: 978-91-88141-29-3

11. Larsson och Flach. 2021. Antibiotic resistance in the environment. Nat Rev Microbiol. doi: 10.1038/s41579-021-00649-x.

12. Swedwatch. 2021. Policypapper: Towards increased transparency in the pharmaceutical supply chain.

Detta remissvar har utarbetats av Elin Engdahl, sakkunnig miljögifter vid rikskansliet, med hjälp av Therese Börjesson chef för Hav, vatten och miljögiftsavdelningen på Naturskyddsföreningen.

För Naturskyddsföreningen

Stockholm dag som ovan

Karin Lexén

Generalsekreterare

Therese Börjesson

Chef för Hav, vatten och miljögiftsavdelningen