

NOTAT TIL FOLKETINGETS EUROPAUDVALG

Forslag til Kommissionens implementerende forordning vedr. etablering af en liste over variationer, der ikke kræver vurdering i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6.

NYT NOTAT

1. Resumé

Kommissionen har den 2. december 2019 fremsat et forslag til Kommissionens implementerende forordning vedr. etablering af en liste over variationer, der ikke kræver myndighedernes vurdering i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 af 7. januar 2019 om fastlæggelse af fællesskabsforordning om veterinærlægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/82/EF. Variationer dækker over enhver ændring i produktresuméet og de dokumenter, der ligger til grund for en markedsføringstilladelse til et veterinærlægemiddel. Forslaget er baseret på den bemyndigelse, der er fastsat i veterinærforordningens artikel 60, stk. 1.

Forordningsforslaget indeholder et bilag med variationer, der ikke kræver myndighedernes vurdering og godkendelse (herefter kaldet variationsforordningen). Variationer dækker enhver ændring i produktresuméet og de dokumenter, der ligger til grund for en udstedt markedsføringstilladelse til et lægemiddel.

Det er regeringens opfattelse, at det nye variationssystem i den nye variationsforordning indebærer en risiko for folkesundheden, dyrevelfærden og/eller miljøet, bl.a. fordi forordningens bilag med variationer, der ikke kræver myndighedernes vurdering, kræver indsendelse af data, der vil kræve vurdering og ikke er en ren administrativ proces. Desuden indeholder bilaget variationer, der vedrører større ændringer til produktresuméet. Det er endvidere vurderingen, at betingelserne og dokumentationskravene, der er knyttet til de variationer, som ikke kræver vurdering, ikke er tilstrækkeligt beskrevet i forordningen. Regeringen agter at stemme nej til forslaget.

2. Baggrund

Den 11. december 2018 blev EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING (EU) 2019/6 af 11. december 2018 om veterinærlægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/82/EF (EØS-relevant tekst)¹ (herefter kaldet veterinærforordningen) vedtaget. Den finder anvendelse den 28. januar 2022.

Veterinærforordningen indeholder 27 hjemler til at fastsætte yderligere retsakter, herunder både gennemførelsesretsakter og delegerede retsakter. En af hjemlerne fremgår af veterinærforordningens artikel 60, stk. 1, som fastslår, at Kommissionen ved gennemførelsesretsakter kan oprette en liste over variationer, som ikke kræver vurdering

¹ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DA/TXT/HTML/?uri=CELEX:32019R0006&from=EN>

fra myndighedernes side. Efter artikel 60, stk. 2, skal Kommissionen i den forbindelse tage hensyn til a) behovet for en videnskabelig vurdering af ændringerne for at fastslå, hvilken risiko de indebærer for folke- eller dyresundheden eller for miljøet, b) hvorvidt ændringerne påvirker veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning, c) hvorvidt ændringerne kun indebærer en mindre ændring af produktresuméet og d) hvorvidt ændringerne er af en administrativ karakter.

Kommissionen har den 2. december 2019 fremsat et forslag til en sådan gennemførelsesretsakt, nemlig en implementerende forordning om variationer, der ikke kræver vurdering. Medlemsstaterne har kommenteret på udkastet, som herefter er blevet tilrettet, som er blevet sendt i offentlig høring af Kommissionen. Der er tale om en gennemførelsesretsakt, der vedtages via rådgivningsproceduren.

3. Formål og indhold

Det primære formål med variationsforordningen er at forenkle systemet med variationer og lette den administrative byrde for virksomhederne og samtidig beskytte folkesundheden, dyrevelfærden, fødevarer sikkerhed og miljøet.

Ifølge veterinærforskriftens artikel 61, stk. 1, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH), hvis den ønskede variation fremgår af bilaget over variationer, der ikke kræver vurdering, registrere variationen, herunder evt. produktresumé, mærkning eller indlægsseddel, i en fælles europæisk database, som oprettes til dette formål i henhold til separat implementerende forordning. Er der derimod tale om en ansøgning om en variation, der kræver vurdering, dvs. hvis den pågældende variation ikke indgår i listen, skal MAH ifølge artikel 62, stk. 1, elektronisk indsende en ansøgning til den kompetente myndighed eller EMA.

Det nuværende variationssystem betyder, at alle ændringer til et dossier, der ligger til grund for et lægemiddel, skal ansøges hos relevante myndigheder.

Med den ny variationsforordning, der pt. foreligger i 4. udkast, fastslås det, at variationer, der ikke indebærer en risiko for folkesundheden, dyrevelfærden og/eller for miljøet, ikke kræver vurdering. Tilsvarende kræves der heller ikke vurdering af variationer, der ikke påvirker kvaliteten, sikkerheden eller effekten, ligesom der ikke kræves vurdering af variationer, der kun indebærer en mindre ændring af produktresuméet eller er af administrativ karakter. Bilaget oplister de variationer, der ikke kræver vurdering.

4. Europa-Parlamentets udtalelser

Europaparlamentet har endnu ikke udtalt sig om forslaget.

5. Nærhedsprincippet

Regeringen er enig i, at forslagene er i overensstemmelse med nærhedsprincippet.

6. Gældende dansk ret

Variationer er reguleret i Kommissionens forordning (EF) Nr. 1234/2008 af 24. november 2008 om behandling af ændringer af betingelser i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler med senere ændringer (variationsforordningen). Den eksisterende lovgivning er baseret på en forordning, hvorfor den ikke omsat til dansk ret.

Variationer dækker over enhver ændring i produktresuméet og de dokumenter, der ligger til grund for en markedsføringstilladelse til et veterinærlægemiddel, og forordningen indeholder detaljerede regler for klassifikation af variationer, procedurer for godkendelse, herunder regler om gruppering og arbejdsdeling, samt implementering af variationer. Lægemiddelstyrelsen har som supplement til variationsforordningen udstedt vejledning nr. 9688 af 6. juli 2017 om variationer af markedsføringstilladelser til lægemidler.

Med den nye veterinærforordning flyttes reguleringen af variationer af veterinærlægemidler over i den nye forordning, jf. artikel 150, stk. 2.

7. Konsekvenser

Lovgivningsmæssige konsekvenser

Vedtagelse af forslaget vil ikke få lovgivningsmæssige konsekvenser. Implementeringsarbejdet med den nye variationsforordning kræver ikke ændring af love, men formentlig alene ændring af variationsvejledningen.

Statsfinansielle konsekvenser

En del af de variationer, der i dag er omfattet af gebyrer vil qua det nye variationssystem ikke længere skulle vurderes før gennemførelse, men blot registreres af MAH i den fælles europæiske database. Det betyder, at statens indtægter fra gebyrer for disse sager reduceres eller helt fjernes. Hermed reduceres finansieringen af ressourcer til vurdering af variationerne og kontrol efter gennemførelse. Imidlertid vil der opstå et antal nye opgaver, som er relateret til enten efterfølgende kontrol eller til en øget kompleksitet for andre opgavetyper. Det foreliggende forslag til et nyt variationssystem rummer et antal uklare regler, hvilket kan betyde, dels at virksomhederne vil efterspørge mere vejledning, som medfører en ekstra administrativ byrde for alle parter, dels at styrelsen må efterprøve visse af registreringerne for at se om de opfylder reglerne eller skulle have været genstand for forudgående godkendelse. Desuden kan de variationer, som skal vurderes, blive mere ressourcekrævende, hvis de forudgående variationer er godkendt uden myndighedernes vurdering og de ikke lever op til gældende standard, da variationer ofte bygger oven på hinanden og det samlede billede skal inddrages i evalueringen af den ansøgte variation. Samlet set, forventes de nye regler at være omkostningsneutrale.

Økonomiske og administrative konsekvenser for erhvervslivet

Forslaget lempet økonomiske og administrative konsekvenser for virksomhederne. Da reglerne i det nye variationssystem er uklare, er der imidlertid risiko for, at det i sidste ende kan blive kostbart for den enkelte MAH, hvis ansøgningerne senere omgøres og godkendelser må trækkes tilbage.

Andre konsekvenser og beskyttelsesniveauet

Desuden kan forsyningssikkerheden for dyrene, som har behov for tilgængelige lægemidler af rette kvalitet, blive ramt, ligesom dårlig produktkvalitet kan udgøre en risiko for dyrevelfærd, folkesundheden og/eller miljøet.

8. Høring

Kommissionen har den 10. juli 2020 sendt et 3. udkast til forslag til variationsforordning i offentlig høring med frist den 7. august 2020, hvor der er afgivet høringssvar fra dansk side. Kommissionen har efter høringen ikke foretaget væsentlige ændringer i forhold til det foreliggende 4. udkast.

9. Generelle forventninger til andre landes holdninger

En del andre lande har udtrykt samme bekymring som Danmark.

10. Regeringens generelle holdning

Regeringen er betænkelig over det variationssystem, der lægges op til med den nye forordning. Det er regeringens vurdering, at forordningen, som den ser ud pt, indebærer risiko for folkesundheden, dyrevelfærden og miljøet.

Det nye variationssystem lægger op til, at større ændringer af et veterinærlægemiddels sammensætning, virkning, egenskaber eller brug fremover kan defineres som ændringer (variationer), der ikke kræver vurdering af en myndighed i EU.

Det er regeringens opfattelse, at en variation, der ikke kræver vurdering, *alene* bør omfatte ændringer, der ikke kræver vurdering af data eller dokumentation, dvs. alene variationer, der er af rent administrativ karakter og derfor kan behandles ved en administrativ valideringsfase i den fælles europæiske database.

Den nye variationsforordning lægger op til at selv større ændringer til veterinærlægemidlets fysiske, kemiske og biologiske kvalitet kan defineres som variationer, der ikke kræver vurdering. Der er i udkastet til forordningen anført en række betingelser for at ændringen kan introduceres uden vurdering fra myndighederne, men vurderingen af hvorvidt en betingelse er opfyldt foretages alene af MAH (virksomheden). Det er ikke hensigtsmæssigt og udgør en risiko, da MAH erfaringsmæssigt altid mener, at ændringer ikke påvirker lægemidlets kvalitet, sikkerhed og/eller effekt. Eksempelvis vil det være muligt at flytte fremstillingen af det virksomme lægemiddelstof eller det færdige lægemiddel til et nyt fremstillingssted uden myndighedernes vurdering af om flytningen kan medføre en ændring i lægemidlets kvalitet, sikkerhed, effekt eller restkoncentrationer i slagtedyr til konsum. Dette kan øge forekomst og alvorlighed af bivirkninger og øge eksponeringen for mennesker og miljø. Ligeledes vil det være muligt at foretage en ændring i lægemidlets sammensætning, herunder mængden af og/eller tilføjelse af nye hjælpestoffer for alle typer af lægemidler uden foregående vurdering. Ændringerne kan udgøre en risiko for dyrevelfærden, folkesundheden eller miljøet, da en ændring i lægemidlets sammensætning kan påvirke lægemidlets egenskaber og derved sikkerhed og effekt. Endvidere vil det være muligt at tilføje en ny kontroltest af det virksomme lægemiddelstof eller det færdige lægemiddel uden vurdering. I forhold til kontrol af det virksomme lægemiddelstof kan det udgøre en risiko for dyrevelfærd, folkesundhed og miljø, da det giver mulighed for at en ukendt (evt. toksisk eller kræftfremkaldende) urenhed kan overføres til det færdige lægemiddel. Herigennem vil ikke kun dyret, men også mennesker og miljø kunne eksponeres for den potentielt toksiske eller kræftfremkaldende urenhed.

Ligeledes vil der kunne foretages ændringer til MAH's system til undersøgelse af lægemidlets stabilitet (holdbarhed) uden vurdering. En sletning af en stabilitetstest i dette system vil kunne medføre, at man overser en ændring i lægemidlets fysisk/kemiske/biologiske kvalitet under opbevaringen. Dette udgør en risiko for dyrevelfærden, idet en vaccine eksempelvis ikke længere virker efter hensigten og i værste fald vil kunne medføre smitte til det enkelte dyr, hele besætningen og evt. spredes videre til andre besætninger.

Med det foreslåede variationssystem kan reelle og omfattende ændringer, påvirkende lægemidlets kvalitet, sikkerhed og/eller effekt, blive indført uden forudgående vurdering af myndighederne. Hvis en forudgående vurdering af disse ændringer ikke foretages, da vil den vigtige vurdering og ansvaret hermed omplaceres til myndighedsinspektionen ude hos selve lægemiddelfremstilleren. Det er en opgave, som myndighedsinspektionen ikke har forudsætninger for at kunne løfte, og ej heller kan inkludere i en tidsmæssig strengt begrænset inspektion, som alene har til formål at afdække standard for god fremstillingspraksis med tilhørende krav i forhold til komplekse produktionssystemer. Inspektionsprogrammer er risikobaserede, og vil derfor udfordres af, at mangle information om udførte ændringer siden sidste inspektion, som påvirker risikobilledet hos lægemiddelfremstilleren, ikke mindst i en situation, hvor der ikke har været uafhængig myndighedsvurdering af ændringernes rimelighed. Det foreslåede variationssystem betyder således, at reelle og omfattende ændringer af lægemidlet ikke vil blive kontrolleret hverken før eller efter ændringen introduceres, og udgør dermed en risiko for at fejlbehæftede lægemidler distribueres, eksempelvis pga. at en lægemiddelfremstiller ikke har fået myndighedsvurdering af nødvendige kvalitetsændringer, inden start af lægemidlets produktion.

Den nye forordning lægger endvidere op til, at selv større ændringer til produktresuméet kan defineres som variationer, der ikke kræver vurdering. Dette medfører efter regeringens opfattelse, at nye indikationer som fx ny behandlingsmetode for en fødevarereproducerende dyreart, som ikke tidligere er godkendt i Danmark for en specifik type lægemiddel (såsom antibiotika, vacciner mv.), kan introduceres uden forudgående vurdering af hverken de europæiske eller danske myndigheder.

Introduktion af nye indikationer uden forudgående vurdering kan fx føre til et øget forbrug af antibiotika eller antiparasitære lægemidler, der alt andet lige vil øge risikoen for udvikling af resistens og dermed påvirke folkesundheden og dyrevelfærden negativt. Tilsvarende kan en ændring i dosering fx resultere i, at der injiceres en væsentligt anderledes eller øget mængde lægemiddel ind i et slagtedyr uden forudgående vurdering. En øget mængde af et lægemiddel kan påvirke dyrevelfærden negativt, eksempelvis hvis dyret skal have flere injektioner eller via en øget forekomst og alvorlighed af bivirkninger. Endvidere kan folkesundheden og miljøet påvirkes negativt, idet en ændring i anvendelse af et lægemiddel indebærer en forøget risiko for tilstedeværelse af restkoncentration af lægemidlet i slagtedyr til konsum, samt for en øget udledning til miljøet via gylle fra produktionsdyr. Derigennem vil mennesker og miljø blive eksponeret for større mængder af lægemidlet.

I dag skal ændringer af indikation og dosering understøttes af data og/eller dokumentation, der skal vurderes af myndigheder. De beskrevne situationer vil kunne ske med det foreslåede variationssystem, da det bliver muligt at opdatere den godkendte produktinformation for et markedsført dansk generisk lægemiddel (dvs. et lægemiddel, der indeholder det samme aktive stof og har dokumenteret at den kemiske og farmaceutiske fremstilling, renhed og holdbarhed er substituerbart med et originalt lægemiddel) i henhold til produktinformation godkendt for original lægemidlet i et andet EU-land, og dermed uden forudgående vurdering af de danske myndigheder. Der er endvidere risiko for, at disse ændringer vil være i strid med gældende national lovgivning inden for Fødevarestyrelsens ressortområde, der regulerer anvendelse af veterinære lægemidler, som fx antibiotika og vacciner til fødevarereproducerende dyr i Danmark. Eksempelvis vil en variationsansøgning, der indebærer anvendelse af antibiotika til behandling af svin mod infektion med Salmonella være uacceptabelt i forhold til dansk lovgivning, og derfor kræve en vurdering.

Det er efter regeringens opfattelse meget problematisk, hvis dette scenarie bliver muligt i fremtiden. Udover mulig negativ påvirkning af folkesundheden, dyrevelfærden og miljøet, vil der også i mange tilfælde ske en omplacering af arbejdsbyrde fra vurdering før godkendelse af en større ændring til et lægemiddel, til en øget byrde og ressourcekrav i forbindelse med kontrol som fx stikprøver af pakninger m.v., inspektion af virksomheder og indberetning og vurdering af bivirkninger m.v. efter, at ændringerne for lægemidlet er trådt i kraft.

Det bemærkes, at bilaget over variationer, der ikke kræver vurdering, er omfattende. Det betyder, at det foreslåede variationssystem understøtter, at MAH løbende vil kunne foretage rigtig mange ændringer af dokumentationen, der ligger til grund for lægemidlets godkendelse, uden dette vurderes af myndighederne. Dokumentationen vil således kunne forandres over tid, uden at myndighederne har haft mulighed for at vurdere dette. Dette kan medføre ændringer i lægemidlet kvalitet, sikkerhed og effekt.

Variationerne i udkastet til de nye regler om variationer, der ikke kræver vurdering, er ikke konkrete og tydeligt afgrænset som mindre ændringer. Det betyder, at omfattende og større ændringer i princippet kan være omfattet.

Regeringen bemærker, at en godkendelse af variationer, der kræver vurdering af data – som det sker i dag - er ensbetydende med en større sikkerhed for fremstilling af

veterinære lægemidler, idet det dermed sikres, at lægemidlets sikkerhed, effekt og kvalitet forbliver uændret.

Desuden vil den manglende beskrivelse af de præcise betingelser og dokumentationskrav, der er knyttet til de variationer, der ikke skal vurderes af myndighederne betyde, at det vil være op til den enkelte MAH og den enkelte national kompetente myndighed at beslutte hvilke betingelser og dokumentation, der skal til for at variationen er omfattet af listen. Dette er i modstrid med forordningens formål om ensartet håndtering af variationer i EU og kan også føre til unødige drøftelser mellem MAH og myndighed samt mellem de nationale kompetente myndigheder i EU. Bilaget til forordningen er efter regeringens opfattelse heller ikke meningsfuldt struktureret i sin opsætning af variationer, idet bl.a. aktivt stof, færdigt produkt, ydre emballage, hjælpestoffer osv. er blandet sammen.

Regeringen har under forhandlingerne af forordningen givet udtryk for den manglende fyldestgørende beskrivelse af variationer, der kan kræve vurdering, ligesom det er blevet påpeget, at strukturen i bilaget bør være mere overskuelig og forståelig. Regeringen har også givet udtryk for, at man bør tage udgangspunkt i nuværende variationssystem som er etableret i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 med senere ændringer og i de tilhørende retningslinjer (2012/C/223/01).

Regeringen bemærker også, at forslaget til variationsforordningen alene fokuserer på variationer, der ikke kræver vurdering, hvilket efterlader et uafdækket område, da variationer som kræver vurdering, ikke er beskrevet tilstrækkeligt i veterinærforordningen, som alene i artikel 60, stk. 2, fastslår, at MAH, når en variation ikke er medtaget på listen, der er oprettet i overensstemmelse med artikel 60, stk. 1, skal ansøge om variationen. Der er dog ikke angivet nærmere retningslinjer for dette. Kommissionen har under forhandlingerne oplyst, at der efterfølgende vil blive lavet en vejledning om proceduren.

På denne baggrund stiller regeringen sig samlet set kritisk over for forslaget og vil stemme nej til forslaget som det foreligger nu.

11. Tidligere forelæggelse for Folketingets Europaudvalg

Sagen har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.