

Medlemmerne af Folketingets Europaudvalg  
og deres stedfortrædere

Asiatisk Plads 2  
DK-1448 København K  
Tel. +45 33 92 00 00  
Fax +45 32 54 05 33  
E-mail: um@um.dk  
Telex 31292 ETR DK  
Telegr. adr. Etrangeres  
Girokonto 300-1806



Bilag  
1

Journalnummer  
400.C.2-0

Kontor  
EU-sekr.

9. april 2003

### KOMITÉSAG

Til underretning for Folketingets Europaudvalg vedlægges Indenrigs- og Sundhedsministeriets notat samt grundnotat om Kommissionens forslag til ændring af bilag I til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesnordisk fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler.

Forslaget er sat på dagsordenen for møde i Den Stående Komité for humane lægemidler den 9. april 2003.

## Indenrigs- og Sundhedsministeriet

Dato: 9. april 2003  
Kontor: 4.s.kt.  
J.nr.: 2003-1306-15  
Sagsbeh.: HBJ  
Fil-navn: Bilagl.Notat.doc

### **Notat til Folketingets Europaudvalg om Kommissionens forslag til ændring af bilag I til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fælleseuropæisk fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler.**

. / . . . . .  
Ovennævnte forslag er beskrevet i vedlagte grundnotat.

Kommissionen har fremsat forslag til ændring af bilag I til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fælleseuropæisk fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler.

Forslaget til ændring af bilag I foreligger endnu kun i udkast. Forslaget er sat på dagsordenen på det kommende møde i Den Stående Komité for humane lægemidler den 9. april 2003 med henblik på præsentation, diskussion og vedtagelse. På mødet ventes flere medlemslande, herunder Danmark, at fremsætte forslag til en række mindre tekniske ændringer.

Bilag I til direktiv 2001/83/EF har 2 formål:

For det første at fastlægge detaljerede videnskabelige tekniske krav for afprøvning af lægemidler med henblik på bedømmelse af deres kvalitet, sikkerhed og virkning – før der kan gives markedsføringstilladelse til dem.

For det andet at give anvisninger for udformning og indhold af ansøgninger om markedsføringstilladelse til et lægemiddel.

Tilpasninger af de relevante bestemmelser i bilag I til den videnskabelige og tekniske udvikling skal vedtages i en komitologiprocedure i overensstemmelse med artikel 121 i direktiv 2001/83/EF.

For at gøre kravene til ansøgninger overskuelige er bilag I inddelt i fire dele

Ændringen af bilag I vil bidrage til afklaring af, hvilke data der skal følge de enkelte typer af ansøgninger. Data vil således afhænge af hvilket lægemiddel, der ansøges om markedsføringstilladelse til, om det eksempelvis er radioaktivt eller biologisk materiale, eller et naturlægemiddel.

En vedtagelse af forslaget kræver ikke lovændring, men bilag I til den danske bekendtgørelse om markedsføringstilladelse skal ændres i overensstemmelse med det vedtagne bilag. En vedtagelse af forslaget vil ikke være forbundet med økonomiske konsekvenser for staten, ligesom forslaget heller ikke skønnes at have afgørende økonomiske konsekvenser for lægemiddelindustrien.

Fra dansk side giver forslaget anledning til betænkelighed på enkelte punkter:

- Såfremt Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering tillægges kompetence til at evaluere Plasma Master-Filer og Vaccine Antigen Master-filer uden at der foreligger det fornødne juridiske grundlag herfor. Efter dansk opfattelse savnes det juridiske grundlag for at tillægge agenturet kompetence til at foretage de påtænkte foranstaltninger i relation til disse Master-filer både i traktaten og i direktiv 2001/83/EF
- Såfremt Bilag I også kommer til at omfatte de såkaldt ikke-manipulerede celler. (Disse bør omfattes af nyt vævsdirektiv).

Regeringen agter at stemme for forslaget under forudsætning af

- At det juridiske grundlag for EMEA's kompetence til at evaluere Plasma Master-Filer og Vaccine Antigen Master-filer afklares
- At de såkaldt ikke-manipulerede celler holdes ude fra bilag I.

## Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om Kommissionens forslag til ændring af bilag I til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fælleseuropæisk fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler.

### 1. Indledning

Kommissionen har fremsat forslag til ændring af bilag I til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fælleseuropæisk fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler.

Bilag I til direktiv 2001/83/EF har 2 formål:

For det første at fastlægge detaljerede videnskabelige tekniske krav for afprøvning af lægemidler med henblik på bedømmelse af deres kvalitet, sikkerhed og virkning – før der kan gives markedsføringstilladelse til dem.

For det andet at give anvisninger for udformning og indhold af ansøgninger om markedsføringstilladelse til et lægemiddel.

Der er nu behov for at tilpasse bilaget, således at der bl.a. tages hensyn til følgende krav:

- Den harmonisering af formatet og terminologien for ansøgninger om markedsføringstilladelse for humanmedicinske lægemidler, som er blevet vedtaget på International Conference on Harmonisation (ICH); denne harmonisering skal være gennemført senest pr. 1. juli 2003
- En udvidelse af Master File-begrebet for kontrol af udgangsmaterialet for lægemidler fremstillet af plasma (Plasma Master File) eller for håndtering af vaccineantigener som virksomme stoffer, som er fælles for flere (kombinerede) vacciner (Vaccine Antigen Master File)
- Tilpasningen af de eksisterende krav, så de kan anvendes på nye lægemidler, der involverer genoverførsel eller celler af forskellig oprindelse.

Omarbejdningen af bilag I til direktiv 2001/83/EF er desuden begrundet i den nylige vedtagelse af andre retsakter om lægemidler, herunder forordning (EF) nr. 141/2000 om lægemidler til sjældne sygdomme og direktiv 2001/20/EF om kliniske forsøg med lægemidler til human brug.

Tilpasninger af de relevante bestemmelser i bilag I til den videnskabelige og tekniske udvikling skal vedtages i en komitologiprocedure i overensstemmelse med artikel 121 i direktiv 2001/83/EF.

For at gøre kravene til ansøgninger overskuelige er bilag I inddelt i fire dele:

1. Del I omfatter kravene til ansøgningens format, produktresumeeet, etiketteringen, indlægssedlen og indgivelsen af ansøgningen i forbindelse med standardansøgninger. Del I introducerer således CTD (Common Technical Document).

2. Del II vedrører undtagelser for forkortede ansøgninger, det vil sige almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område, lægemidler, der i det væsentlige svarer til allerede godkendte lægemidler, kombinationspræparater, biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler, særlige omstændigheder og kombinerede ansøgninger (dels baseret på bibliografiske referencer, dels på egne undersøgelser).
3. Del III vedrører "særlige krav til ansøgninger" for biologiske lægemidler (Plasma Master File; Vaccine Antigen Master File), radioaktive lægemidler, homøopatiske lægemidler, plantelægemidler og lægemidler til sjældne sygdomme.
4. Del IV vedrører "lægemidler til avanceret terapi" og omhandler særlige krav til lægemidler til genterapi (ved anvendelse af det humane autologe eller allogene system eller det xenogene system) og lægemidler til celleterapi af både human eller animalsk oprindelse, samt lægemidler til xenotransplantation).

Forslaget til ændring af bilag I foreligger endnu kun i udkast. Forslaget er sat på dagsordenen på det kommende møde i Den Stående Komité for humane lægemidler den 9. april 2003 med henblik på præsentation, diskussion og vedtagelse. På mødet ventes flere medlemslande, herunder Danmark, at fremsætte forslag til en række mindre tekniske ændringer.

## 2. Forslagets formål og indhold

Kommissionen foreslår som nævnt, at bilaget inddeles i fire dele.

### Ad del I:

Oplysningerne og dokumentationen skal forelægges i fem moduler: modul 1 med EU-specifikke administrative data; modul 2 med kvalitetsmæssige, ikke-kliniske og kliniske resumeer; modul 3 med kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger; modul 4 med ikke-kliniske rapporter; modul 5 med rapporter vedrørende kliniske undersøgelser. Dermed følges et fælles format for alle ICH-regioner<sup>1</sup> (EU, USA, Japan).

Den af EU fastlagte forelæggelsesform i henhold til CTD gælder for alle typer ansøgninger af markedsføringstilladelse, uanset hvilken procedure der skal anvendes (centraliseret, gensidig anerkendelse eller national), og uanset om der er tale om fuldstændige eller forkortede ansøgninger. Den gælder ligeledes for alle typer af produkter, herunder nye originalpræparater, radioaktive lægemidler, plasmaderivater, vacciner, plantelægemidler osv.

### Ad del II:

I afsnittet redegøres der for, at nogle lægemidler er karakteriseret ved specifikke aspekter, som er af en sådan art, at alle de retlige krav, der stilles til dossieret i forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse i henhold til bilagets del I vedrørende CTD, ikke kan opfyldes. For at tage hensyn til disse særlige forhold skal ansøgere fremlægge dossieret i en hensigtsmæssig og tilpasset form.

<sup>1</sup> International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

På denne baggrund fremdrages enkelte lægemidler, idet der redegøres for, hvilke moduler i CTD der skal fremlægges i forbindelse med en ansøgning om markedsføringstilladelse.

#### Ad del III:

I dette afsnit fastlægges de særlige krav vedrørende CTD, der gælder alt efter arten af bestemte lægemidler.

For så vidt angår biologiske lægemidler foreslås det, at udgangsmaterialer fremstillet på basis af blod/plasma fra mennesker skal opfylde nogle krav i henhold til et særligt Plasma Master File-system. (Ved en Plasma Master File forstås en selvstændig dokumentation, som er adskilt fra dossier'et til markedsføringstilladelsen, og som indeholder alle relevante detaljerede oplysninger om de særlige kendetegn ved det komplekse plasma fra mennesker, som anvendes som udgangsmateriale og/eller råvare til fremstilling af virksomme stoffer mv. i lægemidler eller medicinsk udstyr).

Med hensyn til vacciner til human brug gælder krav i henhold til et særligt Vaccine Antigen Master-File-system. (Ved en Vaccine Antigen Master-File forstås en selvstændig del af dossier'et i forbindelse med ansøgningen om en markedsføringstilladelse til en vaccine, og den skal indeholde alle relevante oplysninger af biologisk, farmaceutisk og kemisk art om hvert af de virksomme stoffer, som indgår i et lægemiddel).

Efter forslaget skal Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) evaluere Plasma Master-Filen og Vaccine Antigen Master-Filen videnskabeligt og teknisk. En positiv evaluering resulterer i et certifikat om, at den pågældende fil er i overensstemmelse med fællesskabslovgivningen. Certifikatet skal ledsages af evalueringsrapporten og er gyldigt i hele Fællesskabet.

#### Ad del IV:

Dette afsnit er nyt i forhold til det eksisterende bilag.

Lægemidler til avanceret terapi er baseret på fremstillingsprocesser, der er koncentreret om forskellige biomolekyler, fremstillet ved genoverførsel, og/eller biologisk avancerede terapeutiske modificerede celler eller væv som virksomme stoffer eller dele af virksomme stoffer.

Det bør i denne sammenhæng nævnes, at det med hensyn til celleterapi alene er de manipulerede celler, der falder under bilaget. Ikke-manipulerede celler er reguleret i særskilt forslag til direktiv (forslag til vævsdirektiv).

For disse lægemidler skal dossieret til ansøgningen til en markedsføringstilladelse opfylde de krav til formatet, der er beskrevet i bilagets del I vedrørende CTD. Modulerne 1-5 finder således anvendelse.

Ved udsætning i miljøet af genetisk modificerede organismer skal der tages hensyn til disses persistens (modstandskraft) i recipienten (modtageren) og mulig replikation (respons) og/eller ændring af de genetisk modificerede organismer, når de udsættes i miljøet. Oplysningerne om miljørisikoen bør fremgå af bilaget til modul 1.

### 3. Nærheds- og proportionalitetsprincippet

Der er tale om en gennemførelsesforanstaltning for en allerede vedtagen retsakt.

### 4. Udtalelser

Europaparlamentet skal ikke udtale sig i sagen.

### 5. Forslagets konsekvenser for Danmark

Ændringen af bilag I - hvor der opstilles kriterier for opbygningen af ansøgninger om markedsføringstilladelse til lægemidler - vil bidrage til afklaring af, hvilke data der skal følge de enkelte typer af ansøgninger. Data vil således afhænge af hvilket lægemiddel, der ansøges om markedsføringstilladelse til, om det eksempelvis er radioaktivt eller biologisk materiale, eller et naturlægemiddel.

En vedtagelse af forslaget kræver ikke lovændring, men bilag I til den danske bekendtgørelse om markedsføringstilladelse<sup>2</sup> skal ændres i overensstemmelse med det vedtagne bilag. En vedtagelse af forslaget vil ikke være forbundet med økonomiske konsekvenser for staten, ligesom forslaget heller ikke skønnes at have afgørende økonomiske konsekvenser for lægemiddelindustrien.

### 6. Høring

Forslaget har været sendt i høring hos Lægemiddelindustriforeningen, der generelt finder, at teksten i bilag I bør bringes i overensstemmelse med de internationale guidelines (ICH) for lægemiddelansøgninger. Foreningen foreslår desuden en række mindre tekniske ændringer til bilaget.

### 7. Tidligere forelæggelse for Folketingets Europaudvalg

Forslaget har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.

---

<sup>2</sup> Bekendtgørelse nr. 165 af 13. marts 1995 om markedsføringstilladelse til lægemidler.