Regionrådsberedningen

SKRIVELSE
2019-05-08

RS 2019-0169

Regionstyrelsen

Yttrande över Europeiska läkemedelsmyndighetens riktlinjer för miljökonsekvensbedömningar

Föredragande regionråd: Tomas Eriksson

Ärendebeskrivning

Den Europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA (European Medicines Agency), har publicerat ett förslag till uppdaterad riktlinje för miljöriskbedömning av läkemedel för humant bruk.

Förslag till beslut

Regionrådsberedningen föreslår att regionstyrelsen beslutar följande.

Region Stockholm yttrar sig över Europeiska läkemedelsmyndighetens riktlinjer för miljökonsekvensbedömningar enligt förslag till yttrande i bilagt svarsformulär.

Regionrådsberedningens motivering

Region Stockholm har länge arbetat med att minska miljöpåverkan från läkemedel. Miljöinformation från Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) utredningsrapporter är en viktig del i det arbetet. Informationen används som en del av beslutsunderlaget när läkemedel väljs till Kloka listan, Region Stockholms lista över rekommenderade läkemedel, samt till en unik databas om miljöinformation vi tagit fram för allmän åtkomst via webbplatsen Janusinfo. EMA:s uppdaterade riktlinje innebär utökade möjligheter till mer omfattande, kvalitetssäkrad miljöinformation.

För att få ökad spridning och användning av insamlad miljöinformation behövs ökad transparens och tillgänglighet till information. En del i detta är tydlighet kring metodik för gjorda tolkningar och bedömningar samt att tillgängliggöra underliggande studier.

EMA:s förslag till uppdaterad riktlinje för miljökonsekvensbedömningar bidrar positivt i Region Stockholms fortsatta arbete med att begränsa miljöpåverkan från läkemedel.

SKRIVELSE
2019-05-08 RS 2019-0169

Beslutsunderlag

Regiondirektörens tjänsteutlåtande
Förslag till Region Stockholms yttrande över “Submission of comments on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use' (EMEA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1).”
Sammanfattning Europeiska läkemedelsmyndighetens riktlinjer för Miljökonsekvensbedömningar.

Irene Svenonius Tomas Eriksson

TJÄNSTEUTLÅTANDE RS 2019-0169
2019-04-12

Regionledningskontoret
SLL Hållbarhet
Johanna Borgendahl

Regionstyrelsen

Yttrande över Europeiska läkemedelsmyndighetens riktlinjer för miljökonsekvensbedömningar

Ärendebeskrivning
Den Europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA (European Medicines Agency), har publicerat ett förslag till uppdaterad riktlinje för miljöriskbedömning av läkemedel för humant bruk.

Beslutsunderlag
Regiondirektörens tjänsteutlåtande

Förslag till Region Stockholms yttrande över "Submission of comments on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use' (EMEA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1)."
Sammanfattning Europeiska läkemedelsmyndighetens riktlinjer för miljökonsekvensbedömningar

Förslag till beslut
Regionrådsberedningen föreslår att regionstyrelsen beslutar följande.

> Region Stockholm yttrar sig över Europeiska läkemedelsmyndighetens riktlinjer för miljökonsekvensbedömningar enligt förslag till yttrande i bilagt svarsformulär.

Regionledningskontorets förslag och motivering
Sammanfattning
Regionledningskontoret föreslår att Region Stockholm ställer sig positiv till Europeiska läkemedelsmyndighetens förslag till uppdaterad riktlinje för miljökonsekvensbedömningar. Den nya riktlinjen kommer att leda till en bredare och mer heltäckande bedömning av en läkemedelssubstans miljörisk. Riktlinjerna ger också en tydligare specificering av vilka studier som behöver utföras. Detta kommer att möjliggöra bättre tillgång till mer omfattande och kvalitetssäkrad miljöinformation. Det i sin tur kommer att

bidra till att ytterligare höja kvaliteten på underlaget när miljöaspekter ska vägas in i arbetet med att ta fram rekommenderade läkemedel till Kloka listan, som en del av Region Stockholms arbete att minska miljöpåverkan från läkemedel.

Bakgrund
Sedan 1995 har läkemedelsföretag varit ålagda att vid ansökan om godkännande av nya läkemedel för humant bruk även inkomma med miljöriskbedömningar. År 2006 utkom Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) med en riktlinje som specificerar det efterfrågade innehållet i miljöriskbedömningen. I november 2018 kom EMA med ett förslag till uppdaterad och utvidgad riktlinje som ger en detaljerad teknisk vägledning för hur miljöriskbedömningar ska utföras. Det är förslaget till uppdaterad riktlinje som Region Stockholm nu har möjlighet att lämna synpunkter på.

I en miljöriskbedömning ingår att ta fram data om en substans miljöfarlighet och miljörisk. Begreppet miljöfarlighet innebär en substans inneboende miljöskadliga egenskaper, det vill säga förmåga att stå emot nedbrytning (persistens), förmåga att ansamlas i fettvävnad (bioackumulering) och giftighet för vattenlevande organismer (ekotoxicitet). Begreppet miljörisken väger in ekotoxiciteten och mängden substans som används. I vissa fall kan delar av miljödata från miljöriskbedömningarna finnas publikt tillgängliga i EMA:s utredningsrapporter.

Region Stockholm använder miljöinformation från EMA:s utredningsrapporter som en del av beslutsunderlaget när läkemedel väljs till Kloka listan, Region Stockholms lista över rekommenderade läkemedel. Det är därför viktigt för Region Stockholm att miljöinformationen, som ett resultat av den uppdaterade riktlinjen, är användbar utifrån att informationen och resultaten ska kunna omsättas i praktisk handling för att kunna arbeta för minskade utsläpp av miljöbelastande läkemedelssubstanser.

Region Stockholm samlar även miljöinformation om läkemedel i en unik databas som är öppet tillgänglig via webbplatsen Janusinfo. En viktig informationskälla är miljöinformationen från EMA:s utredningsrapporter. Databasen används, förutom av Stockholms läns läkemedelskommitté, även av andra regioner och intressenter nationellt. Med sin samlade information utgör databasen ett lättillgängligt stöd för läkemedelskommittéerna att kunna väga in miljöaspekten vid val av rekommenderade läkemedel. Då databasen är unik i sitt slag och

läkemedelsrester i miljön är ett globalt problem delges också informationen på engelska.

Förslaget till yttrande har tagits fram i samråd med hälso- och sjukvårdsförvaltningen och regionledningskontorets funktionsområde Forskning och utveckling, utbildning, innovation (FoUUI).

Överväganden
Region Stockholm ska vara aktiv i arbetet med att minska utsläppen av läkemedelsrester, beslutade landstingsfullmäktige i december 2018 i Budget 2019 för Region Stockholm, LS 2017-1455. En av indikatorerna för målet *Region Stockholms påverkan på klimatet ska minska* är just miljöpåverkan från användning av läkemedel.

Regionledningskontoret är därför positiv till EMA:s uppdaterade riktlinje då den innebär utökade möjligheter till mer omfattande, kvalitetssäkrad miljöinformation som bidrar till att höja kvaliteten på underlaget när miljöaspekter ska vägas in i arbetet med att ta fram rekommenderade läkemedel till Kloka listan. Regionledningskontoret föreslår dock att Region Stockholm lyfter några synpunkter för att ytterligare öka kvaliteten på och användbarheten av miljöinformationen.

EMA:s förslag till uppdaterad riktlinje är mer omfattande än den tidigare versionen och specificerar tydligare vilka studier som behöver göras vid utredning av miljöfarlighet och miljörisk. Den uppdaterade riktlinjen stipulerar att specifika riskbedömningar ska utföras för vissa grupper av ämnen, exempelvis hormonstörande substanser och antibiotika, vilket är positivt. Utökningen av riktlinjen, med tillagda krav på tester avseende bland annat mätningar av djurs exponering för läkemedel genom födan (sekundärförgiftning) men också direkt via miljön, möjliggör även en bredare och mer heltäckande bedömning av en läkemedelssubstans miljörisk.

För att underlätta för användare av miljöinformationen, som exempelvis Region Stockholm, och för ökad transparens vid tolkning av resultat är det nödvändigt att gränsvärden för olika tester är tydligare specificerade i riktlinjen än vad de är i nuvarande remissversion.

För att öka användbarheten av miljöinformationen och minska risken för feltolkningar bör EMA:s slutsatser om hur den inskickade miljöinformationen har tolkats och bedömts av myndigheten klart framgå i

den publikt, tillgängliga miljöinformationen på EMA:s webbplats. Detta skulle underlätta för regioner och andra aktörer att använda informationen.

Det är även viktigt att den av läkemedelsföretagen framtagna miljöinformationen, inklusive underliggande studier, samt EMA:s bedömningar görs lättillgängliga via EMA:s webbplats. Detta ökar transparensen och förbättrar möjligheterna att ta del av informationen.

Regionledningskontoret anser också att det är viktigt att miljöinformationen uppdateras och ses över regelbundet. Utöver rent regulatoriska ändringar bör Region Stockholm lyfta fram att det också är viktigt att EMA i riktlinjen beaktar till exempel förändrade läkemedelsrekommendationer från exempelvis läkemedelskommittéer och nya behandlingsrekommendationer från Läkemedelsverket. Sådana förändringar kan påverka användningen av läkemedel över tid och skulle kunna innebära förändrad miljörisk.

Ekonomiska konsekvenser
Förslaget – om det genomförs - innebär inga ökade kostnader för Region Stockholm.

Carina Lundberg Uudelepp
Regiondirektör

Karin Öhlander
tf. chef Ledningsstaben

Beslutsexpediering:
Akt

Godkänd av Carina Lundberg Uudelepp, 2019-04-12

2019-03-12

Submission of comments on 'Guideline on the environmental risk assessment of 4 medicinal products for human use' (EMEA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1)

Comments from:

Name of organisation or individual
Stockholm Region

Please note that these comments and the identity of the sender will be published unless a specific justified objection is received.

When completed, this form should be sent to the European Medicines Agency electronically, in Word format (not PDF).

30 Churchill Place ● Canary Wharf ● London E14 5EU ● United Kingdom
Telephone +44 (0)20 3660 6000 **Facsimile** +44 (0)20 3660 5555
Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact

An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2019. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

1. General comments

Stakeholder number *(To be completed by the Agency)*	General comment (if any)	Outcome (if applicable) *(To be completed by the Agency)*
	Region Stockholm is very positive about the extension of the environmental risk assessment (ERA) including a tailored risk assessment for substances with specific classifications (e.g., endocrine active substances (EAS), antibiotic substances) and further tests e.g. the estimation of the exposure of predators to pharmaceuticals through the food chain ('secondary poisoning'), as well as directly through the environment. The Drug and Therapeutics Committee in Region Stockholm, as well as other Drug and Therapeutics committees in Sweden, take environmental aspects into consideration when selecting pharmaceuticals that are to be recommended. For that work, Region Stockholm has a database, Environment and Pharmaceuticals, at Janusinfo.se. The database uses information from ERAs published in European Public Assessment Reports (EPAR). It is necessary that trigger values for different parameters, e.g. persistence, bioaccumulation, toxicity and risk, are clearly stated, preferably in a table, in the guideline. This would increase transparency and would also make it easier for healthcare providers and other actors to use the information. Please also see specific comments below.	

Stakeholder number *(To be completed by the Agency)*	General comment (if any)	Outcome (if applicable) *(To be completed by the Agency)*
	It is important that the environmental information for individual pharmaceutical substances is updated at regular intervals, so the information is kept up-to-date. A change in use can alter the calculated risk, and new knowledge could affect the conclusions in a previously performed ERA. For other legislation and regulations such as BPR (Biocidal Products Regulation), data is evaluated at regular intervals, as for BDR upon renewing approval of an active substance. It is necessary that the environmental information, including underlying studies, are made publicly available for increased transparency. EMA's conclusions about how results have been interpreted also need to be clearly stated. For example, in the assessment report for Betmiga 18 October 2012 EMA/706651/2012/corr there are no remarks on how the result of OECD 308 for mirabegron has been interpreted. Another example is for lurasidone. The following information is in the assessment report for Latuda (23 January 2014, EMA/113836/2014): "In conclusion, lurasidone is not a PBT substance and is not expected to pose a risk to the environment." To increase transparency, the underlying data for the interpretation that the substance does not "pose a risk to the environment" should also be published.	

Stakeholder number *(To be completed by the Agency)*	General comment (if any)	Outcome (if applicable) *(To be completed by the Agency)*
	It is important that environmental data for individual pharmaceutical substances are published on the EMA's website, to be searchable and easily accessible with the latest available information. At present, documentation in EPARs for all products containing the same active substance must be reviewed to be able to get the latest information. Sometimes, the Swedish Medical Products Agency must also be contacted to ask if information that has been requested by the CHMP in assessment reports has been received, or whether they can provide underlying data for reported values. Three examples: 1. requested data from CMHP for bupropion (assessment report Mysimba, 18 December 2014, EMA/805547/2015: "The Applicant is requested to perform all the planned studies for the environmental risk assessment for bupropion [e.g. OECD 106, 210 and 211] and naltrexone [OECD 106, 201, 209, 210, 211 and 301] as well as OECD 308 for both compounds, should the results from the respective OECD 301 studies deem this necessary."). 2. underlying toxicity data was not found for the reported PNEC for posaconazole (assessment report for Noxafil 20 February 2014 EMA/159150/2014). 3. requested data from CMHP for nilotinib (several tests are requested as follow-up measures (FUM) in the assessment report för Tasigna (nilotinib) 20 December 2010, EMA/CHMP/678167/2010).	

Stakeholder number *(To be completed by the Agency)*	General comment (if any)	Outcome (if applicable) *(To be completed by the Agency)*
	The answer from the Swedish Medical Products Agency was that no new data were received from the pharmaceutical companies for bupropion or nilotinib. For posaconazole, toxicity data was received. It would be desirable that pharmaceutical companies submit at joint ERA for a pharmaceutical substance instead of submitting one per company. This is possible for other regulations, e.g. Reach: "All companies registering the same substance need to agree on the data for their joint REACH registration. This is a collective responsibility which applies equally to all co-registrants." This would have a positive impact on reducing the number of tests performed.	

2. Specific comments on text

Line number(s) of the relevant text *(e.g. Lines 20-23)*	Stakeholder number *(To be completed by the Agency)*	Comment and rationale; proposed changes *(If changes to the wording are suggested, they should be highlighted using 'track changes')*	Outcome *(To be completed by the Agency)*
81–82		Comment: Other changes than just regulatory ones which may affect the use, e.g. changes in pharmaceutical recommendations may entail changes in use and thus in environmental risk. It is important that such changes are considered as well. New scientific findings can also be published that could affect the conclusions in a previously performed ERA. Proposed change (if any):	
88–89		Comment: It is important that ERAs for individual active substances are updated at regular intervals, i.e. is kept up-to-date, including if the use has changed significantly (for the risk calculation). Proposed change (if any):	
154–155 379–381 485–486 907–908 919–923 1078–1080 1093–1098 1106–1109		Comment: It is necessary to include trigger values for log K_{ow} and BCF, respectively, when a substance is considered bioaccumulative without being a PBT or vPvB substance. Proposed change (if any):	

Line number(s) of the relevant text *(e.g. Lines 20-23)*	Stakeholder number *(To be completed by the Agency)*	Comment and rationale; proposed changes *(If changes to the wording are suggested, they should be highlighted using 'track changes')*	Outcome *(To be completed by the Agency)*
204–206		Comment: "It is assumed that active substances with limited use and/or limited environmental exposure will have limited environmental effects, and thus the risk assessment will stop in Phase I." It is important to consider that the use can change over time and the guideline also need to take this into consideration. Proposed change (if any):	
274		Comment: For some common diseases, e.g. diabetes mellitus, the prevalence may be higher than 1%. If the worst possible scenario should be the basis, then the proposed percentage is too low. Proposed change (if any):	
351–355 430–433		Comment: When using other test guidelines, approaches and methods, it must be clearly stated in the ERA report that they are acceptable. Proposed change (if any):	
356		Comment: It is necessary to have trigger values for toxicity, i.e. when a pharmaceutical is considered to have very high toxicity, high toxicity, moderate toxicity or low toxicity to aquatic organisms (aquatic toxicity [4.2.1.3]). Proposed change (if any):	

Line number(s) of the relevant text *(e.g. Lines 20-23)*	Stakeholder number *(To be completed by the Agency)*	Comment and rationale; proposed changes *(If changes to the wording are suggested, they should be highlighted using 'track changes')*	Outcome *(To be completed by the Agency)*
424 1126–1128		Comment: It is necessary to have trigger values for when a substance is considered persistent and potentially persistent respectively, for the different test protocols used for persistence. Proposed change (if any):	
792–796 1233		Comment: It is necessary to have trigger values for the different risk characterization categories (i.e. insignificant, low, moderate, high, cannot be excluded and exempt). Proposed change (if any):	
994–997		Comment: "If there is evidence that the active substance can exert an effect on development or reproduction by directly interacting or interfering with receptors, hormone levels or activities of oestrogens, androgens or other steroid hormones …". It should be clearly stated in the guideline what kind of evidence is required. Proposed change (if any):	
1189–1190		Comment: For increased transparency, it is necessary to specify what is an acceptable quality. Proposed change (if any):	

Please add more rows if needed.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use

Draft

Draft agreed by Safety Working Party	October 2018
Adopted by CHMP for release for consultation	15 November 2018
Start of public consultation	1 December 2018
End of consultation (deadline for comments)	30 June 2019

This guideline replaces 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use (EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2)'.

Comments should be provided using this template. The completed comments form should be sent to ERA_DG@ema.europa.eu

Keywords	***Environmental risk assessment, ERA, Human medicinal products, PBT***

Executive summary

The purpose of this guideline is to describe the assessment of the potential environmental risks and hazards of human medicinal products (HMP). It specifies the scope and legal basis for assessment. It outlines general considerations and the recommended step-wise procedure of assessment. The general outline of the Environmental Risk Assessment Report is included, and for products for which risks cannot be excluded, this guideline outlines the possible precautionary and safety measures.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf

30 Churchill Place ● Canary Wharf ● London E14 5EU ● United Kingdom
Telephone +44 (0)20 3660 6000 **Facsimile** +44 (0)20 3660 5555
Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact

An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2018. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.