

# Nytt regelverk for legemidler til dyr

Regulatorisk industrimøte 11.01.2022



# Implementering i Norge

Tonje Høy, veterinærmedisinsk fagdirektør



# Implementering forsinket



- Regelverket vil ikke være på plass til EU-deadline 28.01.22
- EØS-komiteebeslutning 10.12.21
- Lovendring og nytt forskriftsverk våren 2022
- Legemiddelverket vil likevel forholde seg som om det er implementert fra 28.01.22 for alle praktiske formål som angår industrien
- MT-søknader, både dokumentasjonskrav og prosedyrer
- Endringer
- Legemiddelovervåking
- Preparatinformasjon
- EU-databaser

# Implementering i lov

- Forordning (EU) 2019/6 tas inn ved endring i legemiddeloven og vil derfor gjelde som norsk lov
- Lovendringen ventes behandlet av Stortinget våren 2022
- Flere ulikheter mellom H- og V-regelverk
- Ny forskrift om legemidler til dyr
- Noen endringer i andre forskrifter under legemiddeloven
- Snarlig høring for å kunne tre i kraft samtidig med lovendringen
- Aktører vil måtte forholde seg både til endret legemiddellov, forordningstekst og forskrifter
- Legemidler som ikke reguleres av 2019/6 blir fortsatt regulert av bestemmelser i «gammel» legemiddellov.



# Ny forskrift om legemidler til dyr



- Bestemmelser i forordningen skal som hovedregel ikke gjentas i forskrift
- Forskriften vil inneholde nasjonale bestemmelser der forordningen gir rom for det, for eksempel merking/preparatinformasjon, reseptstatus, unntak fra krav om MT, klinisk utprøving, registrering av homeopatika, gebyrer
- Bestemmelser om klinisk utprøving blir den mest omfattende delen
  - Tidligere ikke detaljerte forskriftsbestemmelser for legemidler til dyr, men kun veiledningsdokument
  - I hovedsak videreføres dagens praksis
- Sekundærrettsakter til 2019/6 vil bli implementert i ny forskrift om legemidler til dyr

# Diverse

- Reklame vil bli regulert direkte av forordningen
  - Vi vil i tillegg utarbeide mer detaljert veiledning som i hovedsak vil være i tråd med dagens regler
- Nytt, separat annex II til forordningen (dokumentasjonskrav)
- Rådgivningstjenesten (Ask-us) uendret – regulatorisk og vitenskapelig veiledning er tilgjengelig







# Union Product Database (UPD)

Rikke Henriksen, rådgiver





# Implementering

- Union Product Database (UPD) er hjørnesteinen for å nå målene i forordning (EU) 2019/6
  - Samle, sortere, dele
  - Forbedre åpenhet om veterinærpreparater
  - Harmonisering av produktinformasjon
  - Verktøy for behandlingsalternativer
  - Selvbetjent tilgang for innehavere av markedsføringstillatelser
  - Funksjonalitet for dataanalyse, gjøre data tilgjengelig

# Produktdata - innlevering



Innen 28. januar 2022: kjernesett med informasjon registrert



Fra 28.januar 2022: oppføre nylig godkjent eller registrerte produkter



Innehavere av markedsføringstillatelser

registrere datoene for markedsføring

tilgjengelighet

datoene for eventuell suspensjon eller tilbakekall



For eksisterende veterinærpreparater som er markedsført før 28. januar 2022 bør **datoer for markedsføring og tilgjengelighet** registreres innen 28. januar 2023



Webinar for industrien 25.01.22 i regi av EMA

# Produktdata - berikelse

Eventuell fremtidig berikelse av UPD-data og påfølgende utvikling av UPD system, bør oppnås ved hjelp av en trinnvis tilnærming med hensyn til prioritering av innsending av tilleggsdata og informasjon til UPD.

# Videre samarbeid

- SLV setter stor pris på samarbeidet vi har opplevd med industrien
- Opptatt av tett kommunikasjon og tilrettelegging
- Bistår og hjelper med glede
- [upd.noma@legemiddelverket.no](mailto:upd.noma@legemiddelverket.no)

# NVR – MT, endringer og fornyelser

Caroline Le, seniorrådgiver

Marianne Solsvik, seniorrådgiver



# Søknad om ny markedsføringstillatelse

- NP, DCP, MRP og CP beholdes
- "Etterfølgende anerkjennelse" erstatter "Repeat use" for søknader som allerede har gjennomgått MRP/DCP
- Søker skal heretter sette sammen List of Questions

Følg med på CMDv-hjemmesiden for oppdaterte veiledningsdokumenter <https://www.hma.eu/156.html>

# Endringer - generelt

- Ny klassifisering av endringer
  - Variations **not** requiring assessment (VNRA)
  - Variations requiring assessment (VRA)

- Kategorisering:

	VNRA	VRA	Nåværende
Administrative	A	E	A
Kvalitet	B	F	B
Sikkerhet/Effekt/Farmakovigilans	C	G	C
VAMF / PTMF 1st step	D	H (ingen pt.)	div
Endringer i aktiv substans, styrke, farmasøytisk form, administrasjonsvei eller matproduserende måltart		I	div



## Endringer – generelt forts.

- Søknadsskjema (eAF) for endringer v1.26.0.0 er obligatorisk fra 28. januar 2022.
- Obs! Søknader sendt inn med eAF v1.25.0.0 må være **både innsendt og valid** før 28.01.22. (potensiell invalidering)

# Variations not requiring assessment (VNRA)

- MT-innehaver legger direkte inn i UPD senest innen 30 dager etter implementering.
- Må oppfylle dokumentasjonskrav og betingelser som angitt i klassifiseringstabellen.

Eks A.1.c:

Variation		Requirements	
		The requirements indicated in the line for the main section are valid for each subsection of the given section. Any additional requirement specified in the subsection should be read together with the requirements indicated in the main section.	
Number		Conditions	Documents to be provided
A	Administrative changes		
1	Change in the name or address or contact details of:		
c)	—an active substance master file (ASMF) holder	The manufacturing site and all manufacturing operations shall remain the same. The ASMF holder shall already be incorporated in the Union IT systems storing and providing organisational data.	Updated 'letter of access' to the Active Substance Master File.

- Dersom noen av betingelsene/dokumentasjonskravene ikke er oppfylt, skal VNRA oppgraderes til VRA under egnet z-kategori

# VNRA – forts.

- 30 dagers prosedyre.
- Clock-stop/tilbaketrekking av søknad ikke mulig, kun godkjenning/avslag
- Gruppering og worksharing ikke mulig. Gjelder selv om VNRA er en følgeendring av VRA. I så fall:
  - VNRA kan legges inn i UPD når VRA er godkjent
  - Koordinere innsendelse av VRA og VNRA tidsmessig slik at godkjenning kan foregå samtidig
  - Endringen kan grupperes med andre VRA-endringer (lik dagens praksis) dersom søker "oppgraderer" endringen til VRA under egnet z-kategori
  - MT-innehaver bør i enkelte tilfeller spørre RMS om foretrukket fremgangsmåte for enkeltsaker
- For følgeendringer bør VRA endringsnummeret oppgis ved innleggelse av VNRA

# Variations requiring assessment (VRA)

- Validering innen 15 kalenderdager
- Ulike tidtabeller. Generelt:
  - Reduced (R) – 30 (60) dager
  - Standard (S) – 60 (90) dager
  - Extended (E) - 60 (90) dager *(mulig med 2 clock-stop/RSI)*

- Anbefalt tidtabell angis i klassifiseringstabell, eks:

<b>F.II.b.3 Change in the manufacturing process of the finished product, including an intermediate used in the manufacture of the finished product</b>	<b>Documentation to be supplied</b>	<b>Timetable</b>
<b>a) Minor change in the manufacturing process</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</b>	<b>R</b>

- Mer detaljert info i BPG for VRA

# VRA – forts.

- VRA kan grupperes
- MT-innehaver vil motta foreløpige utredningsrapporter for informasjon og transparens
- Worksharing påkrevd ved én/flere VRA-endringer som gjelder flere én/flere MTer tilhørende samme MT-innehaver og som er identisk for flere MS.
- NVR muliggjør **re-eksaminering** av utfall etter VRA:
  - MAH sender skriftlig forespørsel innen mottak av FVAR+15 dager
  - Detaljert begrunnelse for forespørsel om re-eksaminering sendes innen FVAR+60 dager
  - Myndighet gjennomfører re-eksaminering innen 60 dager etter mottak av detaljert begrunnelse

# Gebyrer

- Tilsvarende dagens gebyrer\*
- Gjennomgang i løpet av 2022
  
- VNRA – ingen gebyr
  
- VRA – avhenger av kompleksitet/arbeidsmengde:
  - Reduced timetable u/endring i PI – ingen gebyr
  - Reduced m/ endring i PI – gebyr tilsvarende type IB-endringer m/endring i PI
  - Standard – gebyr tilsvarende «Øvrige endringer type II»
  - Extended – mer informasjon kommer.
  
- Gjelder så lenge endringsøknaden er sendt inn iht NVR
- Informasjon vil bli publisert på nettsidene

\* Med forbehold om endringer

Forkortelser:

NVR – Ny veterinærforordning

PI – produktinformasjon

VNRA – variations not requiring assessment

VRA – variations requiring assessment

# Endringer - Spesielle tilfeller





# Endring i preparatnavn

- Endringskategori A.2, VNRA
- Bekreftelse fra relevant myndighet om at navnet er akseptert er dokumentasjonskrav
- MT-innehaver fyller ut word-skjema med administrativ informasjon og navneforslag
- Navneforslag sendes per e-post til: [name.vet@legemiddelverket.no](mailto:name.vet@legemiddelverket.no)
- SLV svarer per e-post, denne brukes som dokumentasjon
- NB! Navnet holdes ikke av. Endringen bør legges inn i UPD senest innen 30 dager etter siste relevante myndighets navneaksept
- Fremtidig implementeringsdato er mulig
- Informasjon vil bli publisert på nettsiden



# Endre/legge til ny målart

- VRA endring
  - Ikke-matproduserende målart: kategori G.I.10
  - Matproduserende målart: I.III.1.a
  
- Extended tidtabell

# Nasjonale endringer for MRP - preparater

- Ikke via RMS – til nasjonal myndighet
- Overføring av MT
  - Ny endringskategori: VRA E.z)
- Endring av reseptstatus
  - Ny endringskategori: VRA G.I.z)
- Endring av merkingstekst og/eller pakningsvedlegg uten endringer i common engelsk tekst
  - Ny endringskategori: VRA G.I.15z)

# Fornyelser

- Markedsføringstillatelser (MT'er) utstedt etter 28.01 vil få ubegrenset varighet
  - Unntak for MT godkjent under søkegrunnlag «begrenset marked» (5 år) eller «særlige omstendigheter» (1 år)
- MT-innehaver skal sende fornyessøknad for preparater som har frist for innsendelse av fornyessøknad før 28.01
- MT-innehaver skal ikke sende fornyessøknad for preparater som har frist for innsendelse av fornyessøknad etter 28.01. Disse MT-ene vil få ubegrenset varighet og MT-innehaver vil motta nye MT-brev
- SLV vil fortløpende etter 28.01 utstede nye MT-brev for preparater godkjent i nasjonal prosedyre/MRP/DCP
- Nye MT-brev for preparater godkjent i sentral prosedyre vil bli utstedt etter vedtak fra kommisjonen

# Nasjonal fase / norsk produktinformasjon



# Nye MT-er MRP/DCP

- Fullstendig norsk produktinformasjon med oversettelse av god kvalitet må sendes inn til SLV innen 6 måneder etter EoP
  - SLV skal utstede MT 30 dager etter mottak av oversettelser av god kvalitet
  - Unntak: MT-innehaver kan be om MT u/norsk PI (betinget MT)
  - Dersom norsk produktinformasjon eller unntakssøknad ikke er mottatt innen 6 måneder etter EoP anses søknaden som trukket i Norge

# Endringer i produktinformasjon

- VRA
  - Norsk oversettelse av endringer i produktinformasjon sendes inn til SLV innen 7 dager etter EoP
  - SLV godkjenner endringen innen 30 dager etter mottak av oversettelse av god kvalitet
  - SLV sender godkjenning til MT-innehaver og oppdaterer UPD
  - Endring i produktinformasjon kan ikke implementeres før godkjenning av nasjonale myndigheter
- VNRA
  - MT-innehaver registrerer søknad i UPD innen 30 dager etter implementering. Norske tekster legges ved søknaden.
  - RMS informerer søker og CMS om utfall, 30 dagers prosedyre
  - SLV godkjenner og laster opp norske oversettelser i UPD innen 3 måneder etter godkjenning av RMS



# Templat

- Nytt templat, versjon 9, fra 28.01.2022
  - Ny struktur
  - Noe informasjon som tidligere var på merking er nå i pakningsvedlegget
  - Mer veiledning i annotated template
- Oppdatert templat er finnes på EMAs nettsider;  
[https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/marketing-authorisation/product-information/veterinary-product-information-templates#future-template-\(v.9\)-section](https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/marketing-authorisation/product-information/veterinary-product-information-templates#future-template-(v.9)-section)
- Nytt templat skal brukes for MT-søknader validert fra 28.01
- MT-søknader og endringer validert før 28.01 skal bruke gammelt templat, versjon 8.2
- For å endre templatet på eksisterende MT-er:
  - Endringstype VRA, G.I.18, gruppering med andre G-endringer med endring i produktinformasjon anbefales

# Elektronisk pakningsvedlegg

- Myndigheter kan stille krav om papir og/eller elektronisk pakningsvedlegg
- Hovedregel er at pakningsvedlegget skal være i papir i legemiddelpakningen.
  - Unntak kan søkes, forutsetning tilgjengelig norsk elektronisk pakningsvedlegg

# **NVR: Legemiddelovervåking - VGVP**

**Hanne Bergendahl, seniorrådgiver veterinær**



Statens  
legemiddelverk

# Hva forsvinner fra dagens overvåking?

- Bivirkningsrapportering (i EvVet)
  - via NCA
  - tidsfrist 15 dager for alvorlige hendelser
  - ABON-kategorisering (sammenheng mellom bivirkning/legemiddel i enkeltrapper)
- PSUR – periodiske sikkerhetsoppdateringer
- DDPS – detaljert beskrivelse av overvåkingssystemet for et gitt produkt

# Nytt i Regulation 2019/6 Article 73 - 81

- Definisjon av bivirkninger er mer omfattende
- Bivirkningsrapportering direkte i EvVet 3
- Signal deteksjon/signalhåndtering
  - Minst en årlig SD (og nytte-/risikovurdering) for alle produkter
  - Resultat inn i EvVet 3
- Tilgang til EvVet
- PSMF – Pharmacovigilance System Master File

# Definisjon Bivirkninger

- En skadelig og utilsiktet virkning i et dyr behandlet med et legemiddel til dyr
- **Manglende effekt** av et legemiddel til dyr administrert til dyr **uavhengig om brukt ihht produktinformasjonen**
- **Miljøhendelser** observert etter administrasjon av et legemiddel til dyr
- En skadelig virkning i mennesker eksponert for et legemiddel til dyr
- Påvisning av aktiv substans/restmarkør over MRL i dyr etter utløpet av anbefalt tilbakeholdelsestid («**utilstrekkelig tilbakeholdelsestid**»)
- Enhver mistenkt **overføring av et smittestoff** via et legemiddel til dyr
- En **skadelig og utilsiktet virkning** i et dyr behandlet med et **legemiddel til mennesker**

# Nye VGVP retningslinjer (GL)

VGVP = Veterinary Good Vigilance Practice

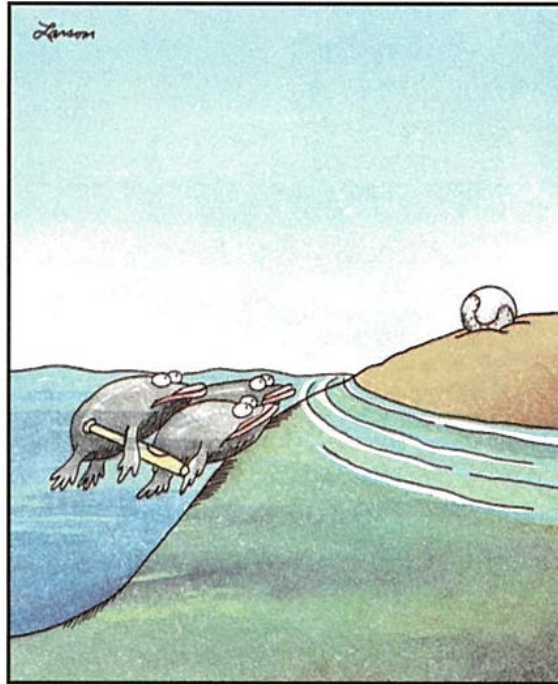
- 6 moduler (GL) for VGVP:

<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance#guidance-applicable-from-28-january-2022-section>

- Collection and recording of suspected adverse events for veterinary medicinal products
- Signal Management
- Veterinary pharmacovigilance communication
- Pharmacovigilance systems, their quality management systems and pharmacovigilance system master files
- Controls and pharmacovigilance Inspections
- Annex: Glossary



# EudraVigilance Veterinary - EvVet 3



Great moments in evolution

# Rapportering i EvVet 3

- «Modernisert» EvVet
  - VICH retningslinjer for elektronisk rapportering.
- Bivirkningsrapportering direkte i EvVet 3
  - Både nasjonale myndigheter og MT-innehavere
  - alle produkter uavhengig av godkjenningsprosedyre
  - uansett alvorlighetsgrad (alvorlig? ja/nei)
  - frist 30 dager (emerging safety issue – 3 dager)
- Endringer i EvVet 3 og rapportering – se veiledninger/kurs

# Rapportering i EvVet 3

- VICH-retningslinjer for elektronisk rapportering

<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/guidance/veterinary-international-conference-harmonization-vich>

- Ikke nye, men implementert i EvVet 3
  - Nye standarder som må følges!
    - Landskode Norge = NOR
    - Nye ID-koder (VICH) for NCA og MAH eks: SLV = NORMAVET
  - Viktig: Nye koder må brukes i generering av unikt saksnummer (AERID), meldingsnummer osv når rapporteres i EvVet 3

# Kommunikasjon i EvVet 3

- Kommunikasjon rundt sikkerhet og effekt i EvVet 3
  - Resultater av årlig SD og nytte-/risikovurderinger skal inn i EvVet 3  
Tilgjengelig også for tilgang 1 (publikum)
  - Urgent safety issues skal også kommuniseres gjennom EvVet 3
  - (Myndigheter - intern kommunikasjon)

# Tilgang til data i EvVet 3

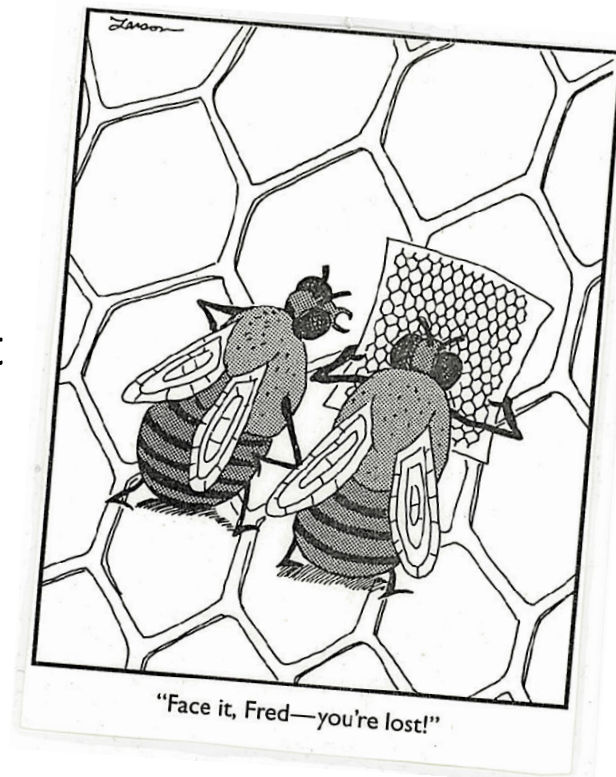
Tilgang til data i EvVet 3:

- Som per i dag, 3 nivåer
  - Myndigheter har tilgang til alt innhold (3)
  - MT-innehaver har full tilgang til egne produkt-rapporter delvis tilgang til produkter med samme virkestoff som eget produkt (1-3)
  - Publikum (veterinærer, dyreeiere osv) har tilgang til produktoversikter og resultater fra SD (1)

[EudraVigilance Access Policy for Medicines for Veterinary Use \(europa.eu\)](https://eudra.europa.eu/eudra/medicines/veterinary-access-policy)

# Signaldeteksjon/Signalhåndtering

- Årlig SD for alle produkter
  - “due dates”, satt for hver aktive substans (ikke publisert ennå)
  - SD med data i EvVet
  - Kontinuerlig overvåking gjennom året i egen database
  - DWH (Data Warehouse) har predefinerte spørsmål for SD
- Signal prioritering: se GL
- Resultatet av SD og ny nytte/risikovurdering inn i EvVet 3



# Signaldeteksjon/Signalhåndtering

- **OBS!**  
Ikke-alvorlige bivirkningsmeldinger fra perioden etter siste PSUR-28.01.22:  
Disse meldingene ligger ikke i EvVet, men må inkluderes i første årlige SD.  
Alternativer:
  - Legge inn meldingene i EvVet 3 - **ETTER** 28.01.22
  - Line-listing som følger første årlige SD

# Pharmacovigilance System Master File (PSMF)

- Erstatte DDPS
- Tilsvarende krav til innhold – beskrivelse av overvåkingssystemet og kvalitetssikring av dette
  - En MT-innehaver kan ha flere PSMF
  - En ansvarlig QPPV for PSMF  
(En QPPV kan være ansvarlig for flere PSMF)
  - Kun en PSMF per produkt
- PSMF-sammendrag skal følge MT-søknad
- Overgang fra DDPS til PSMF:
  - Kommer mer informasjon etterhvert
  - Ikke søke «godkjenning» for endring til PSMF, men det må foreligge en PSMF ved en eventuell VGVP-inspeksjon etter 28.01.22



# Lenker og mer informasjon PhVig

- Webinarer:

EMA har per 07.01.22 avholdt 3 PhVig-webinarer – presentasjoner og Q&A fra webinar legges ut på EMA og video-opptak på YouTube.

- 10.11.2021: Adverse event collection and recording  
<https://www.ema.europa.eu/en/events/union-pharmacovigilance-database-webinar-adverse-event-collection-recording>
- 23-24.11.2021: Signal detection and analyses
- 08.12.2021: PhVig inspections and systems; quality management and PSMF: intro and principles

- Q&A EMA

- Q&A CMDv

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Veterinary\\_medicines/CMDv\\_Website/Implementation\\_of\\_the\\_VMP\\_Regulation/CMDv\\_QA\\_on\\_transitional\\_arrangements\\_July\\_2021.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Veterinary_medicines/CMDv_Website/Implementation_of_the_VMP_Regulation/CMDv_QA_on_transitional_arrangements_July_2021.pdf)

# Informasjon på våre nettsider

- <https://legemiddelverket.no/veterinermedisin/nytt-regelverk-for-legemidler-til-dyr#nyttige-lenker-til-annen-informasjon->
- Oppdateres jevnlig

[legemiddelverket.no](https://legemiddelverket.no)



legemiddelverket

[helsenorge.no](https://helsenorge.no)