

Socialdepartementet
103 33 STOCKHOLM
s.remissvar@regeringskansliet.se
s.fs@regeringskansliet.se

Stockholm 2018-11-20

Remissvar: Översyn av maskinell dos, extempore, provningsläkemedel m.m. (SOU 2018:53)

S2018/03762/FS

Läkemedelsindustriföreningen LIF har genom remiss den 24 augusti beretts möjlighet att lämna synpunkter på rubricerat slutbetänkande från Nya Apoteksmarknadsutredningen (S 2015:06). Nedan kommenteras förslagen som direkt berör läkemedelsföretagen. LIF tar inte ställning till förslagen som rör maskinell dosdispensering – utom i den del som rör pris- och ersättningsmodell – och inte heller förslagen som rör kommunikationslösningen för licensansökan.

Sammanfattning

- LIF tillstyrker förslaget att införa bestämmelser om distribution av provningsläkemedel i läkemedelslagen och att bestämmelserna i lagen om handel med läkemedel som rör detaljhandel med läkemedel till hälso- och sjukvården och sjukhusens läkemedelsförsörjning därmed inte längre blir tillämpliga på distributionen av provningsläkemedel. LIF vill betona vikten av att regeringen genomför förändringen omedelbart.
- LIF skulle tillstyrka förslaget att lagerberedningar ska undantas från läkemedelsdirektivets bestämmelser med stöd av artikel 5.1 i läkemedelsdirektivet och att det ska införas krav på tillstånd för försäljning av lagerberedningar om den föreslagna hanteringen även skulle omfatta licensläkemedel, se nedan.
- LIF tillstyrker förslaget att TLV får möjlighet att besluta om tillfällig subvention även för läkemedel som ersätter en lagerberedning eller rikslicens inom läkemedelsförmånerna. LIF ser att det även finns behov av att utreda om möjligheten att besluta om tillfällig subvention även ska omfatta patienter som deltagit i kliniska läkemedelsprovningar i sen fas eller använt läkemedel inom *Compassionate Use Programs* (CUP) innan godkännandet.
- LIF tillstyrker utredningens förslag att det ska tas fram konkreta förslag som innebär att en förändrad pris- och ersättningsmodell för maskinell dosdispensering i linje med modell A – AIP och dospeng - kan implementeras.

- LIF delar även utredningens bedömning att TLV bör fullfölja det arbete som nu pågår kring en särskild periodens vara-lista för maskinellt dosdispenserade läkemedel och att det inte finns någon motsättning mellan att snabbt införa en särskild periodens vara-lista för dosdispenserade läkemedel och att implementera modell A.

Detaljerade kommentarer

Distribution av provningsläkemedel

LIF tillstyrker förslaget att införa bestämmelser om distribution av provningsläkemedel i läkemedelslagen och att bestämmelserna i lagen om handel med läkemedel som rör detaljhandel med läkemedel till hälso- och sjukvården och sjukhusens läkemedelsförsörjning därmed inte längre blir tillämpliga på distributionen av provningsläkemedel. LIF vill betona vikten av att regeringen genomför förändringen omedelbart. Förenklad distribution av provningsläkemedel är en av de viktigaste åtgärder som regeringen kan vidta för att förbättra förutsättningarna för kliniska läkemedelsprövningar i Sverige och det vore därför mycket olyckligt om genomförandet av förslaget drar ut på tiden.

LIF har vid upprepade tillfällen efter apoteksomregleringen begärt att få en ändring till stånd eftersom de svenska särkraven för distribution av provningsläkemedel varit en bidragande orsak till att antalet genomförda kliniska läkemedelsprövningar i Sverige minskat. Medlemsföretag informerar LIF regelbundet om att svårigheterna att säkerställa distributionen via apotek medför att kliniska läkemedelsprövningar inte kan genomföras i Sverige. Den höga kostnaden och komplexiteten i distributionen av provningsläkemedel har också negativt påverkat den allmänna synen på Sverige som provningsland.

Utredningen beskriver i kapitel 5.6 problemen med nuvarande regelverk för distribution av provningsläkemedel. De svenska särkraven på att provningsläkemedel måste distribueras via apotek eller partihandel med svenskt tillstånd innebär att en sponsor inte – som i andra EU länder - kan skicka provningsläkemedel direkt från ett centrallager i EU till ett svenskt provningsställe. Utredningen beskriver att olika regler gäller för öppenvård och slutenvård vilket medför att sponsor inte heller kan använda sig av *en* apoteksaktör eller partihandel för all distribution inom samma kliniska prövning. Avtalshanteringen kompliceras ytterligare av att sponsor behöver avtal med olika aktörer i varje landsting där sponsorn har provningsställen på sjukhuskliniker samt att när landstinget upphandlar en ny aktör för läkemedelsförsörjningen så innebär det ny avtalsskrivning och nya uppstartskostnader för sponsorn. Kravet på att provningsläkemedel ska distribueras via sjukhusapoteken skapar ytterligare problem eftersom det är allt färre sjukhus som har ett fysiskt sjukhusapotek i sina lokaler. Studier utförs därför sällan på sjukhuskliniker som saknar ett fysiskt sjukhusapotek eftersom det kräver ytterligare transporter från sjukhusapotekets varumottagning till det sjukhus där den aktuella kliniken finns. Det ökar risken för att läkemedlet förstörs och behöver kasseras eftersom provningsläkemedel ofta har begränsad hållbarhet. Olika apoteksaktörer har också olika möjlighet att leverera provningsläkemedel och erbjuda tilläggstjänster i anslutning till kliniska prövningar och det finns inte någon möjlighet för sponsorn att byta distributör om apoteksaktören inte uppfyller sponsorns kvalitetskrav. Det försvårar för sponsorn att ha kontroll över hela distributionskedjan vilket är ett lagkrav. Utredningens problembeskrivning

överensstämmer väl med det mer omfattande inspel som LIF gjort till utredningen baserat på medlemsföretagens negativa erfarenheter. Utifrån den mängd problem som de svenska särkraven skapar är det positivt att det nu finns förslag för hur prövningsläkemedel ska kunna distribueras till svenska kliniker på samma sätt som sker till kliniker i andra länder inom EU.

Den nya EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar ska träda i kraft 6 månader efter det att kommissionen meddelat att EU-portalen och EU-databasen är funktionsdugliga. Det kan dröja flera år. Datumet har redan skjutits fram flera gånger och Brexit medför att EMA kommer att fokusera på myndighetens kärnverksamhet. Det är därför mycket viktigt att regeringen utnyttjar möjligheten att genomföra förslaget i dagens reglering istället för att invänta att EU-förordningen börjar tillämpas.

LIF vill framhålla betydelsen av de föreskrifter om distribution och förvaring av prövningsläkemedel som Läkemedelsverket föreslår meddela. De är viktiga som en signal om att det sker en förändring eftersom det under lång tid funnits delade meningar och oklarhet kring hur dagens regelverk ska tolkas. Det är även viktigt att Läkemedelsverket – med stöd av befintligt bemyndigande i läkemedelslagen – meddelar kompletterande föreskrifter om märkning av prövningsläkemedel, i enlighet med utredningens bedömning. Detta för att tydliggöra vilka uppgifter som får utföras av personal på klinik.

Vad gäller distribution av prövningsläkemedel direkt till försökspersoner föreslår LIF att regeringen - inom arbetet med Life Science strategin - initierar en fördjupad analys av frågan i syfte att Sverige ska ligga väl framme när behovet av sådan distribution blir mer reellt. På så sätt riskerar den frågan inte att försena beredningen av den i nuläget mycket mer angelägna ändringen för att möjliggöra direktdistribution av studieläkemedel till svenska prövningsställen. Andra länder utreder dock redan nu hur studieläkemedel skulle kunna distribueras direkt till patient varför Sverige - för att vara konkurrenskraftig - behöver göra detsamma.

Extemporeläkemedel och lagerberedningar

LIF skulle tillstyrka förslaget att lagerberedningar ska undantas från läkemedelsdirektivets bestämmelser med stöd av artikel 5.1 i läkemedelsdirektivet och att det ska införas krav på tillstånd för försäljning av lagerberedningar om den föreslagna hanteringen även skulle omfatta licensläkemedel, se nedan.

Det får aldrig råda någon tvekan om betydelsen av att i första hand använda godkända läkemedel och att ett läkemedel som godkänts i ett annat land ska ha företräde framför lagerberedningar. LIF har under lång tid efterfrågat en översyn av hur den svenska hanteringen av lagerberedningar överensstämmer med de möjligheter till undantag som läkemedelsdirektivet medger. LIF:s ståndpunkt har framförts i remissvar – daterat den 6 november 2009 – på Departementspromemorian: Vissa apoteksfrågor (Ds 2009:49); i LIF:s skrivelse till Lagrådet – daterad den 10 december 2009 – med anledning av Lagrådsremissen: Vissa apoteksfrågor (Ds 2009:49) samt i LIF:s skrivelse till Socialutskottet – daterad 11 februari 2010 – med anledning av Regeringens proposition: Vissa apoteksfrågor (2009/10:96) - och upprepas därför inte här.

LIF delar inte utredningens nulägesbeskrivning fullt ut. Beskrivningen är delvis svepande och det dras långtgående slutsatser till stöd för lagerberedningar. Ett exempel är att det i rubriken står att det är *vanligt* med serietillverkning av extemporeläkemedel i industriell skala i Europa medan det i löptexten står att det *inte är ovanligt*. Det är en brist att det saknas en beskrivning av licensläkemedel och en analys av konsekvenserna av utredningsförslaget för hanteringen av dessa läkemedel. En mer allvarlig brist är att det helt saknas en beskrivning av de risker som omfattande användning av ej godkända läkemedel medför för folkhälsan. Indirekt förminskas därmed betydelsen av att läkemedel genomgår en godkännandeprocess, vilket i sin tur riskerar att bidra till att minska incitamentet för att söka godkännande för läkemedel som används av relativt få. Utredningens analys av Melatonin AGB som tillhandahålls av Apoteksgruppen i Borrby Nr 1 AB visar att det finns tydliga incitament att som extemporeapotek tillhandahålla lagerberedningar.

Licensläkemedel

Läkemedel som är godkända i andra länder får användas/säljas efter att Läkemedelsverket beviljat en enskild licensansökan. LIF stöter på missuppfattningen att licensläkemedel huvudsakligen tillhandahålls i Sverige av samma företag som har godkännande för läkemedlet i andra länder och att företagen därför "lätt" kan ansöka om godkännande i Sverige. Det är en alltför förenklad utgångspunkt. Om så vore fallet hade det inte behövts några undantag från läkemedelsdirektivets krav på godkännande.

Det finns flera orsaker till att läkemedel tillhandahålls på licens. Sverige är ett litet land så marknaden för licensläkemedel är ofta kommersiellt långt under den nivå som behövs för att motivera resurserna och kostnaderna för ett godkännande. I vissa fall kan marknaden ökas genom att inkludera Sverige för förpackningar som tillhandahålls i andra länder, men detta försvåras av att Läkemedelsverket har en striktare syn på märkningskraven än andra länder. Vissa licensläkemedel har en historik av att ha varit godkända i Sverige medan andra är inne i en godkännandeprocess eller utvärderas av TLV. Vanligen är licensläkemedel dock godkända i ett annat land med motsvarande regelverk som i Sverige, varför godkännandet kan ses ha mer formell betydelse än betydelse för patientsäkerheten. Vidare förekommer det att patienter från andra länder har fungerande behandling som inte används i Sverige. Det finns också exempel på mycket speciella situationer som det tidigare största licensläkemedlet Roaccutan där godkännandet dröjde mycket länge och möjliggjordes av en substansspecifik föreskrift från Läkemedelsverket: *Läkemedelsverkets föreskrifter om förordnande och utlämnande av läkemedel som innehåller isotretinoin (numer HSLF-FS 2017:74)*.

Det är olika typer av företag som tillhandahåller licensläkemedel. Det kan vara företag som specialiserat sig på licensläkemedel, företag som agerar ombud för flera utländska företag eller distributörer av läkemedel. Ett incitament för att företag ska ansöka om godkännande är att de först haft möjlighet att bedöma marknaden genom att tillhandahålla läkemedlet på licens. Sannolikheten för ett godkännande bör också vara större för licensläkemedel än för lagerberedningar, under förutsättning att APL inte ges i uppdrag att aktivt ansöka om godkännande för lagerberedningar när så är möjligt.

Förslaget

Av folkhälsoskäl måste det säkerställas att godkända läkemedel - inklusive licensläkemedel – alltid garanteras företräde framför lagerberedningar. Det mest rimliga vore därför att lagerberedningar hanterades genom individuella licenser. Att det skulle öka ärendehanteringens på Läkemedelsverket är inte ett tillräckligt skäl för att avstå från individuell licensprövning. Anses ärendemängden bli för stor är det snarast ett tecken på att användningen av lagerberedningar inte är en undantagshantering.

Det är ett intressant förslag att lagerberedningar ska undantas från läkemedelsdirektivets bestämmelser med stöd av artikel 5.1 i läkemedelsdirektivet och att det ska införas krav på tillstånd för försäljning av lagerberedningar. Förslaget behöver dock analyseras vidare i förhållande till reglerna för licensläkemedel. En sådan fördjupad analys behövs för att säkerställa att ett tillstånd för försäljning av lagerberedningar inte står i strid med den fria rörligheten inom EU.

En analys av förslaget i förhållande till reglerna för licensläkemedel bör ta utgångspunkt i utredningens argumentation för att lagerberedningar kan undantas från kravet på godkännande genom att kraven i artikel 5 uppfylls. Av betänkandet framgår att undantag enligt artikel 5:

- Ska ske *för att tillgodose speciella behov* vilket utredningen ser uppfylls genom att det införs krav på att Läkemedelsverket - redan innan lagerberedningen börjar säljas – genom ett tillståndsbeslut säkerställer att behovet inte kan tillgodoses genom ett godkänt läkemedel. LIF ser att motsvarande möjlighet att få förhandstillstånd kan gälla för företag som önskar tillhandahålla licensläkemedel under förutsättning att företaget kan leva upp till rimliga krav på tillhandahållande.
- Ska avse läkemedel som *tillhandahålls mot en spontan och i god tro angiven beställning* vilket utredningen ser uppfylls genom att förskrivaren vid receptförskrivningen gör en individuell bedömning. Det framhålls vidare att förskrivning av icke godkända läkemedel sker på den förskrivande läkarens ansvar och ska vila på vetenskap och beprövad erfarenhet. Om det är tillräckligt för lagerberedningar ser LIF att detsamma kan gälla vid förskrivning av licensläkemedel godkända i annat land, under förutsättning att tillstånd givits enligt första punkten.
- Är möjligt när läkemedlet ska *användas av en enskild patient*. Här hänvisar utredningen till att den enskilda patienten inte heller idag är känd vid anmälan om lagerberedning, generella licenser, beredskapslicenser och rikslicenser vilka ses som generella beslut om tillstånd för försäljning. Utredningens slutsats blir att kravet på att det ska vara avsett för en enskild patient uppfylls vid förskrivningstillfället. LIF anser att det antagandet kan ifrågasättas eftersom licensläkemedel i de flesta fall används efter prövning av licens för enskild patient. Om det antas att utredningens slutsats är korrekt ser LIF inget skäl till att licensläkemedel inte kan hanteras på samma sätt om det finns tillstånd för försäljning enligt första punkten.

Sammanfattningsvis ser LIF att licensläkemedel godkända i annat land kan hanteras på samma sätt som utredningen föreslår för lagerberedningar. Det skulle innebära att företag som tillhandahåller licensläkemedel – på samma sätt som extemporeapotek – skulle kunna ansöka om att få tillstånd för att sälja ett licensläkemedel och att licensläkemedlet sedan läggs in i NPL/VARA och kan förskrivas utifrån föreskrivarens bedömning av att den enskilda patienten behov inte kan täckas av godkända läkemedel. Om detta inte ses som en acceptabel hantering av licensläkemedel anser LIF att det inte heller är en acceptabel hantering för lagerberedningar. I så fall bör enskild licensprövning tillämpas både för licensläkemedel och lagerberedningar. Om ett tillstånd för försäljning av ett licensläkemedel skulle införas borde det innebära ett hinder för Läkemedelsverket att ge tillstånd för försäljning av motsvarande lagerberedning i syfte att godkända läkemedel – i Sverige eller annat land – ska ges företräde framför nationell och industriell produktion av ej godkända läkemedel.

Ett krav på tillstånd för alla lagerberedningar kräver aktiv tillsyn och kontroll. Det saknas en analys av vad det skulle innebära för patientsäkerheten att dagens rikslicenser - som flest patienter exponeras för - skulle få tillstånd utifrån en ännu mindre omfattande värdering än den som görs idag. En annan aspekt är att det föreslagna tillståndet för lagerberedningar ska gälla i fem år, vilket är acceptabelt under förutsättning att inget godkänt läkemedel eller licensläkemedel tillgängliggörs under den tiden. Det behöver dock tydliggöras att tillståndet för tillverkning av lagerberedning ska upphöra *direkt* när ett godkänt läkemedel eller licensläkemedel blir tillgängligt. För läkemedel godkända i Sverige framgår att det är avsikten men det behöver förtydligas att detsamma ska gälla licensläkemedel. Det kräver i praktiken att företag kan anmäla till Läkemedelsverket att licensläkemedel är tillgängliga. Idag saknas en sådan möjlighet. Licensläkemedel läggs in i NPL/VARA först efter att Läkemedelsverket godkänt den första licensen efter en motiverad ansökan från en förskrivare. Det skapar ett ”moment 22” där det inte finns information om licensläkemedlet innan en förskrivare ansökt om licens, vilket i sig är svårt att göra eftersom förskrivaren inte kan se licensläkemedlet i förskrivarsystemet. Därmed ges lagerberedningar utifrån praktiska förhållanden företräde. Med likvärdig hantering av licensläkemedel och lagerberedningar skulle detta praktiska hinder försvinna. Med krav på tillhandahållande och anmälan om restsituationer skulle också en upplevd osäkerhet i leveranssäkerheten för licensläkemedel hanteras.

LIF ser att det även finns behov av reglering som tydliggör vilken skillnad - mellan ett godkänt läkemedel och det förskrivaren önskar förskriva - som måste föreligga för att uppfylla kravet på att undantaget görs för att *tillgodose speciella behov*. Det är uppenbart när en enskild patients kliniska behov inte alls kan tillfredsställas av godkända läkemedel. Det är däremot inte uppenbart när det finns ett godkänt läkemedel som innehåller den önskade substansen i en beredningsform och styrka som ligger nära det kliniska behovet men som av olika skäl väljs bort, t.ex. beroende på att lagerberedningar alltid omfattas av läkemedelsförmånen. Utredningens analys av marknaden för Melatonin AGB visar hur systemet kan användas för att skapa en unik marknad där godkända läkemedel har mycket svårt att konkurrera. Genom att tillåta detta undergrävs godkännandeprocessens krav på t.ex. klinisk dokumentation för användning för en annan patientgrupp.

LIF avstår från att lämna detaljerade kommentarer gällande APL:s uppdrag och konkurrensförhållandena på denna marknad men ser att det kan vara intressant att närmare analysera vilken roll APL kan ha när läkemedel avregistreras eller i en krissituation. LIF delar utredningens bedömning att information om vad som krävs för att tillverka prövningsläkemedel vid akademiska prövningar inte i första hand bör vara en uppgift för APL.

Med vänlig hälsning



Anders Blanck
Generalsekreterare

