

Till statsrådet och chefen för Socialdepartementet

Genom beslut den 21 januari 1999 bemyndigade regeringen chefen för Socialdepartementet att tillkalla en särskild utredare med uppdrag att göra en översyn av WHO-enheten för rapportering av läkemedelsbiverkningar.

Med stöd av detta bemyndigande förordnades den 3 mars 1999 sakkunniga Åse Lidbeck som särskild utredare.

Som sekreterare i utredningen förordnades revisionsdirektören Lars Markstedt.

Utredningen överlämnar härmed betänkandet *Översyn av stiftelsen för internationell rapportering av läkemedelsbiverkningar* (SOU 1999:)

Utredningens uppdrag är härmed avslutat

Stockholm i augusti 1999

Åse Lidbeck

Lars Markstedt

Innehåll

<i>Förord</i>	3
<i>Sammanfattning</i>	7
<i>Summary</i>	13
<i>Uppdraget och dess genomförande</i>	19
Utredningsuppdraget	19
Genomförande.....	20
<i>WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring</i>	23
Historik.....	23
Verksamheten expanderar.....	26
Organisation	28
Ekonomi	29
<i>WHO-programmet för internationell övervakning av läkemedel</i>	33
WHO:s verksamhet på läkemedelsområdet.....	33
Uppsala-centrets verksamhet	37
Verksamheten i förhållande till 1978 års avtal och stiftelsens stadgar.....	50
<i>Uppföljning av läkemedelsbiverkningar</i>	59
Spontanrapportering och nationella biverkningsuppföljningar.....	59
Internationell harmonisering av rapporteringen.....	62
Läkemedelssäkerhet och behov av forskning	66
<i>Verksamhetsformer</i>	69
Allmänt om verksamhetsformer	69
Verksamhetsformen för Uppsala-centret	76

<i>Överväganden och förslag</i>	81
Allmän bedömning	81
Verksamhetens inriktning och omfattning.....	83
Finansiering	87
Verksamhetsform	91
Lokalisering och samverkan	92
Styrelsens sammansättning.....	97
Avtal och stadgar	99
Förslagets konsekvenser	101

BILAGOR

Bilaga 1	Översyn av verksamheten vid WHO-enheten för rapportering av läkemedelsbiverkningar (Dir. 1999:6)	103
Bilaga 2	Avtalet mellan WHO och Sveriges regering.....	107
Bilaga 3	Stadgar för Stiftelsen WHO Collaborating Centre for Drug Monitoring.....	111
Bilaga 4	Förslag till nya stadgar	115
Bilaga 5	Förkortningar och definitioner	119

Sammanfattning

Utredningsuppdraget

Enligt ett avtal mellan svenska staten och WHO överfördes år 1978 det operativa ansvaret för att driva WHO:s program för internationell övervakning av läkemedel till en för ändamålet bildad WHO-enhet för rapportering av läkemedelsbiverkningar i Uppsala. Verksamheten bedrivs i stiftelseform under namnet Stiftelsen WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.

Utredningens uppdrag är att förutsättningslöst se över de organisatoriska aspekterna av stiftelsens verksamhet. Översynen skall inriktas på frågor som hänger samman med 1978 års avtal och med statens finansiella stöd till verksamheten.

Utredningen har under arbetes gång haft löpande kontakter med WHO och Uppsala-centret. Synpunkter på verksamheten har inhämtats från företrädare för deltagande nationella myndigheter, EG-kommissionen, den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMEA) och läkemedelsindustrin.

Uppsala-centret

Då verksamheten överfördes till Sverige för drygt 20 år sedan finansierades den helt genom ett statligt bidrag. Centret hade då tre anställda och verksamheten var huvudsakligen inriktad på att samla in biverkningsrapporter och få datasystemet att fungera. Enligt 1978 års avtal skulle även WHO bidra till finansieringen men så blev inte fallet.

Genom försäljning av läkemedelsregister och andra produkter som tagits fram inom ramen för verksamheten har den finansiella basen kunnat breddas. Antalet anställda uppgår idag till 18 personer. Till centret finns även knutet ett 30-tal experter som bistår centret med att identifiera och analysera nya biverkningar. Verksamheten omfattar idag följande aktiviteter:

- Driften av biverkningsdatabasen
- Sammanställning av biverkningsrapporter och signalgenerering
- Datasökningar på uppdrag av nationella myndigheter och läkemedelsföretag
- Forskning och utveckling
- Utbildning och stöd till nya centra
- Årliga möten med deltagande länder
- Information
- Försäljningsverksamhet

År 1999 beräknas intäkterna totalt komma att uppgå till ca 20 Mkr., varav 1,5 Mkr. utgör det statliga bidraget.

En allmän uppfattning är att centret och programverksamheten fungerar väl och att kvaliteten på arbetet håller hög klass. Allt fler länder har också anslutit sig till WHO-programmet som med 63 deltagande länder (inkl. nio associerade medlemmar) idag är globalt.

WHO programmet och 1978 års avtal

Avtalet mellan WHO och svenska staten är oklart, på flera punkter föråldrat och inte anpassat till stiftelselagen. I avtalet anges t.ex. att verksamheten som nu är helt fristående skall vara lokaliserad till dåvarande Socialstyrelsens läkemedelsavdelning, numera Läke-medelssverket. Vidare anges att verksamheten skall bedrivas enligt de mål och riktlinjer som bestäms av WHO, som också skall ha fullt ansvar för koordinering av programmet, beslut om att ansluta nya medlemsländer och spridning av information inklusive publika-

tioner. Enligt stiftelselagen har emellertid styrelsen ett odelat ansvar.

Enligt vad utredningen funnit ryms alla de verksamheter som nu bedrivs av stiftelsen inom ramen för avtalet mellan WHO och svenska staten. Att utarbeta och uppdatera ett systematiskt register över alla läkemedel och en biverkningsterminologi, nämns visserligen inte uttryckligen i avtalet, men är nödvändigt för att centret skall kunna utföra sin huvuduppgift. Detsamma gäller sökningar i databasen på uppdrag av läkemedelsföretag. Att centret äger rätt att sälja produkter och tjänster framgår inte av stadgarna, men denna verksamhet kan anses ha ett naturligt samband med stiftelsens ändamål och är därför möjlig.

Uppföljning av läkemedelsbiverkningar

Sedan programmet inleddes har det skett betydande förändringar av läkemedelskontrollen. Kraven för att få sälja nya läkemedel har skärpts. Tillståndsprövningen kan dock inte göras så fullständig att risken för oväntade, allvarliga biverkningar helt elimineras. Det kommer därför även i framtiden att finnas ett behov av att övervaka läkemedel och biverkningar.

Spontanrapporteringen täcker alla typer av biverkningar, läkemedel och patienter. Det är också en relativt snabbt och billig metod som sannolikt under överskådlig tid kommer att utgöra grunden för läkemedelsövervakningen på nationell och internationell nivå.

Läkemedelsföretagen har byggt upp globala databaser med uppgifter om sina egna läkemedel. Inom EU pågår uppbyggnaden av en gemensam biverkningsdatabas kallad EudraWatch. Denna kommer sannolikt bli överlägsen WHO-databasen i vissa stycken. För att upptäcka sällsynta biverkningar och för övervakning av läkemedel mot tropiska sjukdomar och andra läkemedel som inte används industriländerna bedöms dock WHO-databasen även fortsättningsvis komma att fylla en viktig funktion. Den ger också genom sin bredd möjlighet att göra mer fördjupade analyser av biverkningsproblem. Potentialen för forskning tycks dock inte till fullo ha utnyttjats.

Verksamhetsformer

Uppsala-centret har tidigare behandlats som om det var en myndighet. Först genom stiftelselagen som trädde i kraft den 1 januari 1996 klargjordes det att centret är en självständig juridisk person som inte omfattas av det statliga ekonomi-administrativa regelverket. Nya s.k. anslagsstiftelser kan inte längre bildas. Enligt statsmakternas beslut bör statlig verksamhet inte bedrivas i stiftelseform.

Att centret är en stiftelse medför att ändamålet med verksamheten såsom det definierats i 1978 års avtal och stadgar inte går att ändra. Regeringen kan däremot ändra övriga paragrafer i stadgarna. Denna rätt kan inte delegeras.

Överväganden och förslag

Enligt utredningens bedömning kommer det även i framtiden att finnas ett behov av en global biverkningsdatabas. Vi anser att verksamhet vid Uppsala-centret i stort har en lämplig inriktning, men signalgenereringen bör utvecklas och ökad vikt läggs vid en kvalificerad bedömning av biverknings samband.

Utredningen anser att det både är möjligt och lämpligt att finansiera verksamheten genom försäljningsintäkter. Genom att centret utvecklat produkter som läkemedelsindustrin efterfrågar och härigenom finansierat en väsentlig expansion av verksamheten finns det inte längre något behov av ett särskilt statsbidrag. Vi föreslår därför att det avvecklas.

Att omvandla centret till en myndighet, aktiebolag eller en ideell förening skulle med hänsyn till gällande stiftelse lag vara tekniskt svårt och inte heller förenat med några uppenbara fördelar. Vi föreslår därför att stiftelseformen bibehålls. Den understryker också centrets oberoende ställning.

Centret bör även fortsättningsvis vara lokaliserat till Sverige. Ytterligare ansträngningar bör göras för att öka tillgängligheten i det insamlade materialet och samverka med den akademiska forsk-

ningen bör stärkas. Vi föreslår att centret ges en närmare anknytning till Uppsala universitet.

Styrelsen för stiftelsen bör breddas så att den speglar WHO-programmets internationella inriktning och ges en professionell sammansättning. Vi föreslår att styrelsen består av fem ledamöter som utses av Uppsala universitet, varav tre på förslag från årsmötet med deltagande nationella centra.

Utredningen föreslår en ändring av stiftelsens stadgar. I de nya stadgarna bör ändamålet med verksamheten anges, försäljningsverksamheten regleras och nya regler om styrelsen uppgifter och sammansättning införs. Avtalet mellan WHO och svenska staten bör sägas upp och ersättas med ett liknande avtal mellan WHO och Uppsala universitet.

Utredningens förslag innebär en årlig statsfinansiell besparing på 1,5 Mkr.

English Summary

Terms of reference

Under an agreement between the Swedish Government and the World Health Organization (WHO), responsibility for the operational activities of the WHO Programme on International Drug Monitoring was transferred in 1978 to a specially created WHO unit for drug monitoring in Uppsala. This is run as a foundation, known as the Foundation WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.

A Government Committee of Inquiry is charged with undertaking an unconditionally review of the organisational aspects of the Foundation's activities. In particular, attention is to be given to issues relating to the 1978 agreement and Government financial support for the operational activities.

During the course of its inquiry, the Committee has had continuous contact with WHO and the Centre in Uppsala. Comments were obtained from representatives of participating national authorities, the EU Commission, the European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA) and the pharmaceutical industry.

Centre in Uppsala

At the time of its transfer to Sweden just over 20 years ago, the Centre's operational activities were wholly financed by the Government. Three people were employed at that time and the work was mainly concerned with collecting reports on adverse drug reactions

and ensuring the functioning of the computer system. WHO was also to provide financial support under the 1978 agreement, but this did not happen.

It became possible to broaden the financial base for operations through sales of the pharmaceutical register and other products developed within the framework of the programme. Today there are 18 employees together with some 30 affiliated experts who assist at the Centre in identifying and analysing new adverse drug reactions. Present day operational activities include the following:

- Operating the data base on adverse drug reactions
- Compiling reports on adverse drug reactions and signal generation
- Computer searches on behalf of national authorities and pharmaceutical companies
- Research and development
- Training and support for new centres
- Annual meetings with participating countries
- Information
- Sales activities

Revenue in 1999 is estimated to total approximately SEK 20 million, of which SEK 1.5 million is a Government subsidy.

The Centre and its operational programme are generally considered to function well and the work achieves a high standard. A growing number of countries are affiliated to the WHO Programme which, with 63 participating countries (including nine associate members) now provides global coverage.

WHO Programme and the 1978 Agreement

There is a lack of clarity in the agreement between WHO and the Swedish Government. It is out-of-date on a number of points and not adapted to the Act of Foundation. For example, the agreement stated that the Centre's currently independent activities were to be localised to the then Swedish Social Welfare Board's pharmaceu-

tical division, now known as the Medical Products Agency. Further, it stated that activities should be carried out within policies determined by WHO which would also retain full responsibility for coordination of the Programme, participation of national and other centres and dissemination of information, including publications. Under the Act of Foundation, however, the Board has undivided responsibility.

According to the findings of the Committee, all current activities are within the framework of the agreement between WHO and the Swedish Government. Although compiling and updating a systematic register of all pharmaceuticals and an adverse drug reactions terminology are not specifically mentioned in the agreement, they are essential if the Centre is to carry out its main task. The same is true of data base searches undertaken on behalf of pharmaceutical companies. The regulations do not state that the Centre is entitled to sell products and services, but these activities may be regarded as being naturally connected to the aims of the Foundation and are therefore feasible.

Following up adverse drug reactions

Considerable change has taken place in drug monitoring since the programme was introduced. The requirements for selling new drugs have sharpened even though licensing tests cannot be made so complete as to wholly eliminate the risk of an unexpected, serious adverse drug reaction. It will therefore be necessary to continue to monitor drugs and their adverse reactions in the future.

Spontaneous reports that cover every type of adverse drug reaction, drugs and patients, are a relatively rapid and cheap method which in the foreseeable future will probably comprise the basis for drugs monitoring at national and international levels.

Pharmaceutical companies have built up global data bases, but these only contain information about their own products. A common adverse drug reaction data base is being built up in the European Union, known as Eudra Watch. To some extent this is likely be superior to the WHO data base. The WHO data base will continue

to fill an important role, in particular in the discovery of rare adverse drug reactions and for monitoring drugs against tropical diseases and other medical products not used in industrial countries. Because of its broad base, it will also allow for deeper analysis of the problems of adverse drug reactions. However, it is generally considered that existing research potential has not been fully exploited.

Type of activities

The Centre at Uppsala was formerly treated as an authority, and only after the Act of Foundation came into force on 1 January 1996 did it become clear that the Centre is an independent juridical entity not embraced by the public administrative and economic regulatory framework. It is no longer possible to establish foundations financed by government subsidies. A Government decision laid down that government activities may not be conducted in the form of a foundation.

The fact that the Centre is a foundation means that the object of its activities as defined in the 1978 agreement and regulations may not be altered. On the other hand, the Government is able to alter the other paragraphs in the regulations. This entitlement may not be delegated.

Considerations and proposals

In our view, a global data base for adverse drug reactions will continue to be necessary in the future. We consider that the work of the Centre in Uppsala has on the whole a suitable approach. However, signal generating should be developed further and increased weight laid upon a qualified judgement of the link with adverse drug reactions.

We consider it both possible and suitable to finance activities from sales revenues. The products developed at the Centre are in demand by the pharmaceutical industry so that there is no longer

any need for a special government subsidy. We therefore propose that it should be phased out.

In view of the current Act of Foundation, it would be technically difficult to convert the Centre to an authority, limited company or a non-profit association, and nor would there be any clear advantages in doing so. We suggest, therefore, that it remain a foundation. This also emphasises the Centre's independent position.

The Centre should continue to be located in Sweden. Further efforts should be made to add to the accessibility of the collected material, and cooperation should be strengthened with academic research. We propose that the Centre should have closer links to Uppsala University.

The board of the foundation should be broadened, however, to reflect the international aspects of the WHO Programme. It should be composed of professionals in this field. We propose that the board should comprise five members appointed by Uppsala University, three of whom to be proposed at the annual meeting with participating countries.

We propose a change to the regulations of the Foundation. The new regulations should state the aims of the activities, regulate marketing activities and contain new rules regarding the tasks of the board and its composition. The agreement between WHO and the Swedish Government should be replaced with an agreement between WHO and Uppsala University.

The Committee of Inquiry's proposal means an annual savings of SEK 1.5 million to Government finances.

Uppdraget och dess genomförande

Utredningsuppdraget

Enligt ett avtal mellan svenska staten och WHO från januari 1978 överfördes det operativa ansvaret för att driva WHO:s program för internationell övervakning av läkemedel till en för ändamålet bildad WHO-enhet för rapportering av läkemedelsbiverkningar i Uppsala. Verksamheten bedrivs i stiftelseform under namnet Stiftelsen WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Under senare år har arbetsnamnet Uppsala Monitoring Centre (UMC) använts.

Utredningens uppdrag är att förutsättningslöst se över de organisatoriska aspekterna av stiftelsens verksamhet. Översynen skall inriktas på frågor som hänger samman med avtalet mellan svenska staten och WHO och med statens finansiella stöd till verksamheten. Följande frågor skall särskilt utredas:

- verksamhetens innehåll, omfattning och finansiering i relation till avtalet med WHO och enhetens stadgar,
- omvärldsförändringar som kan motivera en förändring av verksamheten samt vilka organisatoriska och finansiella konsekvenser dessa bör medföra,
- möjlighet till utveckling och finansiering av eventuell verksamhet som inte förutsågs i det ursprungliga avtalet med WHO.

Uppdraget omfattar även att utreda:

- i vilken utsträckning försäljning och annan verksamhet som inte är rapportering av läkemedelsbiverkningar är möjlig respektive önskvärd att utveckla,
- hur WHO, deltagande nationella centra, EG-kommissionen, den europeiska läkemedelsmyndigheten (European Agency for the Evaluation of Medical Products – EMEA) och läkemedelsindustrin ser på centrets verksamhet samt om det finns några särskilda svenska fördelar eller intressen av verksamheten,
- utvecklingen inom EU vad gäller databaser och nomenklaturer inom läkemedelsområdet och de eventuella konsekvenser detta kan få för centrets framtida verksamhet,
- för- och nackdelar för centret att kunna stödja sig på t.ex. Läkemedelsverket eller en vetenskaplig institution respektive att verksamheten bedrivs helt självständigt,
- behovet av en expertfunktion som är knuten till centret och som utöver de årliga mötena med de nationella enheter som deltar i programmet kan följa och ge råd om verksamhetens inriktning,
- om verksamheten helt eller delvis bör eller kan bedrivas i annan form än en stiftelse, t.ex. som myndighet, aktieföretag, ideell förening eller som ett sedvanligt WHO Collaborating Centre där en vetenskaplig institution eller en myndighet är huvudman,
- hur styrelsen för centret bör vara sammansatt och
- övriga förslag som utredaren bedömer vara av relevans för WHO-enhetens verksamhet.

Utredaren skall under arbetet fortlöpande samråda med företrädare för WHO.

Utredningens direktiv redovisas i bilaga 1.

Genomförande

Utredningen baseras bl.a. på en genomgång av följande dokument:

- Beslut om bildande av WHO-enheten (prop. 1977/78:25, bilaga 4, socialutskottets betänkande 1977/78:19, rskr 1977/78:107)
- Stiftelsens verksamhetsberättelser, styrelseprotokoll och publikationer
- World Health Assembly, WHA, resolution 17.39, 19.35 och 39.27
- Implementation of WHO's Revised Drug Safety Strategy and Efficacy of Pharmaceutical Products, Progress Report by the Director-General, WHO 1992-03-18

Utredningen har haft fortlöpande samråd med WHO. Härutöver har särskilda överläggningar hållits med :

- The European Agency for the Evaluation of Medical Products, EMEA
- Ett urval av de deltagande nationella läkemedelsverken
- Karolinska Institutet
- Uppsala Universitet
- Vissa läkemedelsföretag

Arbetet har bedrivits i nära kontakt med ledningen och personalen vid centret i Uppsala.

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring

Historik

I mitten av 1960-talet beslöt WHO att inom ramen för sitt läkemedelsprogram inleda en internationell övervakning av läkemedel genom att ställa samman och analysera nationella biverkningsrapporter. Tanken var att man genom att lägga samman ett mycket stort antal rapporter i en gemensam databas skulle skapa optimala villkor för att upptäcka allvarliga biverkningar. Beslutet kan ses mot bakgrund av neurosedynkatastrofen som uppdagades år 1961 och där läkemedelsförskrivning mot illamående hos gravida kvinnor medförde att ett stort antal barn föddes med svåra missbildningar.

Efter ett inledande pilotprojekt finansierat med främst amerikanska federala medel och där tio länder deltog permanentades rapporteringen från år 1970 vid WHO i Genève där det finansierades inom ramen för organisationens reguljära budget. År 1977 beslöt WHO att ändra inriktningen på sitt läkemedelsarbete och bl.a. prioritera verksamheten med basläkemedel. I detta sammanhang, där utvecklingsländernas tillgång till ett mindre antal väl kända och definierade läkemedel sattes i centrum, gjordes bedömningen att övervakningsprogrammet kunde läggas ned. Det främsta motivet var att biverkningsrapporteringen framförallt ansågs vara av intresse för mer utvecklade länder.

Diskussioner fördes därefter mellan ett antal länder om förutsättningarna för att fortsätta rapporteringen. Sverige, med en väl utvecklad läkemedelskontroll och där Socialstyrelsens läkemedelsenhet och Uppsala Universitets Datacentral (UDAC) utvecklat ett

modernt system för registrering av biverkningar, bedömdes väl skickat att ta över verksamheten. Sedan svenska staten förklarat sig villig att svara för en del av finansieringen slöts ett avtal med WHO (se bilaga 2).

Enligt avtalet, som träffades den 12 januari 1978, skulle vad som kallades de operativa delarna av WHO:s program för internationell läkemedelsövervakning föras över till Uppsala. Verksamheten skulle vara lokaliserad vid Socialstyrelsens läkemedelsavdelning i Uppsala. Arbetet skulle bedrivas inom ramen för Världshälsoorganisationens allmänna policy och WHO skulle också ta det fulla ansvaret för samordningen av programmet, besluta vilka nationella eller andra centra som skulle få delta samt ansvara för spridning av information inklusive framställda publikationer. Det framgick vidare att svenska staten skulle garantera utrustning m.m. för verksamheten på vad som sägs i avtalet "1977 års verksamhetsnivå". WHO skulle förutom att medverka till att centrets rapporter publicerades också finansiera den medicinska ledningen samt arrangera vetenskapliga konferenser där den information som framkommit kunde värderas och granskas.

Av avtalet framgick vidare att arbetsuppgifterna skulle vara att

- a. insamla, analysera, lagra, utvinna och sammanställa rapporter om misstänkta läkemedelsbiverkningar från nationella och andra centra som deltar i WHO programmet,
- b. följa den vetenskapliga litteraturen och samla publikationer om läkemedelsbiverkningar,
- c. utveckla metoder för att utvärdera graden och betydelsen av biverkningar och för att få tillgång till tidiga varningssignaler om allvarliga reaktioner,
- d. initiera retrospektiva och prospektiva studier över inträffade läkemedelsbiverkningar,
- e. utföra vetenskapliga studier av problem som hänför sig till biverkningarna
- f. förse WHO med resultat som erhålls under a–e och bidra till att relevant information utarbetas för distribution till nationella

- centra och centra som deltar i WHO:s program eller när så är lämpligt till medlemsländerna,
- g. på WHO:s begäran bistå vid upprättandet eller utvecklingen av nationella övervakningscentra i utvecklingsländer och i förbättringar av dessa länders övervakningssystem,
 - h. i samarbete med WHO organisera vetenskapliga konferenser för att granska och utvärdera den information som insamlats och för att granska centrets arbete.

Organisatoriskt fick verksamheten formen av en stiftelse och knöts som ett s.k. WHO Collaborating Centre till Socialstyrelsen.

Stadgarna för Stiftelsen WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring fastställdes av regeringen den 26 januari 1978. Vissa ändringar har gjorts i dessa stadgar, men i huvudsak är de alltjämt gällande. Nu gällande stadgar redovisas i bilaga 3. Stiftelsen ändamål framgår inte explicit av dessa, men det anges att verksamheten skall bedrivas i enlighet med avtalet mellan Sveriges regering och WHO. Stiftelsen, som skall ha sitt säte i Uppsala, har en styrelse bestående av tre ledamöter och tre personliga suppleanter. Samtliga dessa utses av regeringen för en tid av högst tre år i sänder. Verksamheten leds av en föreståndare som förordnas av regeringen. Hos stiftelsen får i övrigt finnas personal inom ramen för anvisade lönemedel.

På styrelsen ankommer det främst att besluta om verksamhetens inriktning inom ramen för beslutade medel och avtalet med WHO samt att i övrigt se till att verksamheten bedrivs i enlighet med avtalet och stadgarna. Styrelsen skall vidare förvalta de medel som ställs till stiftelsens förfogande och årligen till regeringen inge en framställning om bidrag för nästkommande budgetår. På styrelsen ankommer också att fastställa arbetsordningen för stiftelsen, anställa annan personal än föreståndaren och i övrigt se till att verksamheten bedrivs på ett ändamålsenligt sätt. Slutligen anges i stadgarna att om stiftelsen upphör med sin verksamhet skall dess tillgångar tillfalla staten.

I enlighet med avtalet överfördes våren 1978 WHO:s biverkningsdatabas till dåvarande Socialstyrelsen läkemedelsavdelning

(numera Läkemedelsverket) i Uppsala. Arbetet vid stiftelsen, som inledningsvis sysselsatte tre personer, inriktades framförallt på att få datasystemet och den löpande inrapportering av biverkningar att fungera. Parallellt med biverkningsregistret utarbetades ett läkemedelsregister (Drug Dictionary) där varje läkemedel som förekom i en biverkningsrapport fördes upp. Kostnaderna för verksamheten täcktes i sin helhet av svenska staten via årliga anslag. Den medicinska ledning, som förutsatts i avtalet med WHO, kom att handhas av chefen för Socialstyrelsens läkemedelsavdelning.

Chefen för Socialstyrelsens läkemedelsavdelning respektive chefen för Läkemedelsverket, sedan läkemedelsavdelningen den 1 januari 1990 ombildats till en egen myndighet, var under åren 1978 – 1998 ordförande i stiftelses styrelse. I övrigt har svensk medicinsk expertis och tjänstemän vid Socialdepartementet ingått i styrelse. Någon internationell representation har inte funnits, men en tjänsteman från WHO:s huvudkontor har adjungerats till styrelsen.

Vid granskningen av 1997 års bokslut anmärkte revisorerna på att vissa fonderade medel inte ingick i årsredovisningen. Styrelsen avgick och en interimsstyrelse med administrativ kompetens tillsattes för att bl.a se över och förbättra redovisningen. Denna styrelse lät genomföra en granskning av hur de fonderade medlen används. Granskningen visade att medlen använts till att genomföra årsmöten med nationella centra, att stimulera uppbyggnaden av centra i utvecklingsländer och andra uppgifter enligt 1978 års avtal.

Verksamheten expanderar

När den operativa verksamheten överfördes till Sverige år 1978 deltog ett 20-tal länder i rapporteringen. Av dessa krävdes att de på nationell nivå hade ett system för rapportering av biverkningar och att de hade en myndighet eller motsvarande med åtminstone en anställd medicinsk specialist som kunde svara för kontroll och analys av rapporterna. Varje deltagande land skulle därefter via sin nationella myndighet vidarebefordra sina biverkningsrapporter, exklusive information om rapporterande läkare och patient, till WHO-data-

basen i en för ändamålet utarbetad terminologi, WHO-ART (Adverse Reaction Terminology). I Uppsala sammanställdes materialet och olika typer av förteckningar över biverkningarna utarbetades. Dessa tillställdes därefter de deltagande myndigheterna.

Under 1980-talet när lagstiftningen i flera länder ålade läkemedelsföretagen att följa och rapportera samtliga biverkningar hade dessa behov av att utveckla egna datasystem för biverkningsbevakning. I detta sammanhang uppkom ett vidare intresse för det läkemedelsregister (Drug Dictionary) och den terminologi för klassificering av biverkningar (WHO-ART), som centret i Uppsala byggt upp. Stiftelsens ledning ansåg att det var lämpligt att industrin fick tillgång till dessa produkter mot en skälig betalning.

Genom ett beslut i regleringsbrevet för stiftelsen budgetåret 1991/92 medgavs stiftelsen en uttrycklig rätt att bedriva uppdragsverksamhet och att ta betalt för sina tjänster. Med hjälp av försäljningsintäkterna kunde en medicinsk chef tillsättas, först på deltid och från och med år 1993 på heltid.

Under ledning av den nye chefen expanderade verksamheten kraftigt och inte minst informationsarbetet och marknadsföringen utvecklades väsentligt. Som en del i den mer utåtriktade verksamheten kom stiftelsen att arbeta under beteckningen Uppsala Monitoring Centre (UMC). De ökade intäkterna från försäljningen skapade också möjligheter att i högre grad än tidigare arbeta efter de riktlinjer som lagts fast i avtalet mellan WHO och den svenska regeringen.

Enligt detta avtal fattas beslut om att ta med nya deltagare av Världshälsoorganisationen efter samråd med centret i Uppsala. I ansökningsförfarandet ingår bl.a. att den ansökande myndigheten skall skicka in 20 biverkningsrapporter till registret i Uppsala där en kvalitetsbedömning görs. Antalet länder har, delvis till följd av aktiva ansträngningar från centret, successivt ökat så att nu totalt 63 länder (inklusive nio associerade länder) medverkar. Alla folkrika länder med undantag för Brasilien deltar idag i WHO-programmet som utvecklats till att täcka närmare 95 procent av världens befolkning.

Som tidigare nämnts angav avtalet att centret skulle vara förlagt till dåvarande Socialstyrelsens läkemedelsavdelning i Uppsala. I samband med att verksamheten expanderade flyttade man först till ett annex intill Läkemedelsverket och sommaren 1997 till en kontorslokal som stiftelsen köpte i centrala Uppsala. Läkemedelsverket behövde då annexbyggnaden för sin egen verksamhet och det blev också ekonomiskt fördelaktigare att flytta till egna lokaler.

Organisation

Idag är totalt 18 personer anställda vid Uppsala-centret som har engelska som arbetspråk. Härutöver bistår ett 30-tal medicinska experter runt om i världen utan ersättning med granskning av utvalda grupper av biverkningsrapporter. Verksamheten är under föreståndaren organiserad i följande fyra enheter:

1. Internal affairs

Denna enhet tar emot och granskar nya biverkningsrapporter, lägger in dem i datasystemet och ansvarar för sammanställningarna av rapporterna. Till arbetet hör att hålla löpande kontakt med nationella centra i olika frågor. Enheten svarar även för uppdateringen och produktionen av läkemedelsregistret Drug Dictionary och biverkningsterminologin WHO-ART samt för de kundkontakter som följer av detta. Härutöver sköter man internadministrationen exklusive bokföring som har lagts ut på en bokföringsbyrå. Vid enheten finns fem tjänster.

2. External affairs – Public sector

Enheten svarar för allmänna kontakter med nationella centra, för utbildning och för extern information. Till arbetet hör att ge råd och stöd vid uppbyggnaden av biverkningscentra i utvecklingsländerna samt att bistå WHO vid prövningen av ansökningar från länder som

vill ansluta sig till programmet. Enheten har också ett sammanhållande ansvar för de datasökningar som utförs på uppdrag av nationella myndigheter och företag. Vidare svarar enheten för koordineringen av signalanalyserna och för att de externa experterna får erforderligt material. Vid enheten finns tre tjänster.

3. External affairs – Paying clients

Enheten svarar för marknadsföring och försäljning till läkemedelsföretag och andra kunder. En viktig uppgift är hålla löpande kontakt med dessa och att ge råd och assistans vid användningen av Drug Dictionary och WHO-ART. Vid enheten finns tre tjänster.

4. Research & Development

Enheten svarar för de forsknings- och utvecklingsaktiviteter som bedrivs inklusive utvecklingen av datasystemet. Enhetens personal har också medverkat i det internationella arbetet vad gäller bl.a. standarder för lagring och elektronisk överföring av biverkningsrapporter (CIOMS 1A) och läkemedelsnomenklatur inom den europeiska standardiseringsorganisationen (CEN). Vid enheten finns sex tjänster.

Ekonomi

I avtalet mellan WHO och svenska staten preciserades inte de avtalsslutande parternas finansiella åtaganden, men i tilläggsbudgeten från oktober 1977 (prop. 1977/78:25, femte huvudtiteln, E.16 "Bidrag till driften av WHO-enheten för rapportering av läkemedelsbiverkningar") angavs att kostnaderna preliminärt beräknades uppgå till 1,5 Mkr. per år, varav Sverige skulle bidra med 920 000 kr. Av det svenska bidraget avsåg 573 000 kr löne-medel och 347 000 kr omkostnader.

I propositionen angavs också att avtalet förutsattes gälla för en tid av tre år från och med den 1 januari 1978 och att det därefter kunde förlängas med tre år i sänder, men att envar av parterna skulle kunna säga upp avtalet med sex månaders varsel.

Verksamheten kom dock helt att finansieras av Sverige. Anslaget uppgick under det första halvåret (januari – juni 1978) till 439 000 kr. Fram till och med budgetåret 1988/89 räknades anslaget upp motsvarande den allmänna pris- och löneutvecklingen, men har därefter reellt minskat. I nedanstående tabell redovisas de totala intäkterna och kostnaderna samt statsbidragets storlek och årets resultat för perioden den 1 juni 1988 – den 31 december 1998. Beloppen har justerats med de inkomster och utgifter som betalats via det s.k. reservkontot.

Tabell 1 Uppsala centrets ekonomi

Budgetår	Intäkter	varav stats- bidrag	Kostnader	Årets re- sultat
1988/89	2,4	1,8	2,3	0,1
1989/90	2,7	2,0	2,3	0,4
1990/91	3,6	2,0	3,0	0,6
1991/92	4,1	2,3	3,8	0,3
1992/93	5,6	2,5	4,9	0,7
1993/94	8,5	2,6	6,3	1,2
1994/95	8,5	2,6	8,6	-0,1
1995/96	9,5	2,6	8,9	0,6
1997	13,0	2,6	15,3	-1,7
1998	19,7	2,6	19,0	0,7
1999-budget	20,3	1,5	18,8	1,5

Som framgår av tabellen har statsbidragets betydelse minskat i takt med att försäljningen och därmed intäkterna ökat kraftigt under de senaste åren. Under budgetåret 1995/96 beviljade EU-kommissionen ett anslag på 0,5 Mkr. för ett projekt som syftade till att i samarbete med ett marknadsstatistiskt företag (IMS International) utveckla en modell för samköra biverkningsdata i WHO-databasen

med data om försäljning av läkemedel. I övrigt har forsknings- och utvecklingsaktiviteterna huvudsakligen finansierats genom försäljningsverksamheten.

Överskottet från försäljningsverksamheten har ackumulerats. Den 31 december 1998 uppgick det egna kapitalet inklusive årets vinst till 9,0 Mkr.

WHO-programmet för internationell övervakning av läkemedel

WHO:s verksamhet på läkemedelsområdet

Som redan framhållits är stiftelsens ändamål att handha de operativa delarna av WHO:s program för internationell övervakning av läkemedelsbiverkningar. En biverkan definieras som en skadlig, oavsedd reaktion som inträffar vid doser som normalt används vid profylax, diagnos eller behandling av en sjukdom. Programmet tillkom år 1968 sedan Världshälsoförsamlingen i två resolutioner WHA 17.39 och WHA 19.35 uppdragit åt generalsekreteraren att utveckla metoder för övervakning av läkemedelsbiverkningar och att etablera ett internationellt rapporteringssystem i syfte att upptäcka allvarliga biverkningar på ett så tidigt stadium som möjligt. Någon revidering av programmet gjordes inte i samband med överflyttningen till Uppsala.

År 1985 gjordes en omfattande översyn av WHO:s samlade läkemedelsarbete som resulterade i att en ny läkemedelsstrategi utarbetades. Denna antogs sedermera av världshälsoförsamlingen i resolutionen WHA 39.27. Strategin innebar bl.a. att WHO skulle arbeta för en harmoniserad nomenklatur för läkemedelssubstanser, utarbeta riktlinjer för kvalitetskrav för tillverkning och kontroll av läkemedel, sammanställa förteckningar över s.k. basläkemedel och forskrivningsrutiner samt arbeta med information, allt i syfte att främja en rationell läkemedelsanvändning, inte minst i utvecklingsländerna. Den nya strategin påverkade inte biverkningsrapporteringen som överhuvudtaget inte berördes i resolutionen.

I slutet av 1980-talet lät dock WHO ett antal experter se över programmet. Detta utmynnade i en rapport¹ som redovisades för världshälsoförsamlingen år 1992. Även om författarna ansåg det omöjligt att uttala sig om programmets nytta i termer av sparade liv eller förhindrade skador var de ändå av uppfattningen att verksamheten fyllde ett syfte. Utan en internationell databas skulle upptäckten och kontrollen av biverkningen försvåras. Rapporten pekade dock på att biverkningsprogrammet, till skillnad från mycken annan WHO-verksamhet, framförallt utnyttjades av mer utvecklade länder då det förutsatte en fungerande nationell läkemedelskontroll.

Rapportförfattarna ansåg att vissa förbättringar av verksamheten kunde göras. Sålunda framhölls att programmet borde utvidgas geografiskt och att det borde förstärkas med en rådgivande grupp för säkerhetsövervakning liknade de som numera finns vid flertalet läkemedelsverk. Denna skulle kunna bistå i frågor om risknyttoanalyser samt utvärdera det löpande arbetet och metodologin i ljuset av tekniska framsteg.

Rapporten kom aldrig att föranleda något beslut av WHO om revidering av programmet eller några nya riktlinjer för verksamheten i Uppsala. Centret har emellertid på egen hand anammat vissa av slutsatserna och metodologi och teknik har utvecklats löpande. Årsmötet med deltagande nationella centra har också getts en mer aktiv roll och därigenom kommit att fylla något av den funktion som föreslogs för den rådgivande gruppen. Vidare har antalet deltagande länder mer än fördubblats under senare år och stora länder som Ryssland, Kina och Indien har anslutit sig till programmet.

Enligt 1978 års avtal skulle Världshälsoorganisationen bl.a. svara för koordineringen av programmet. Detta har främst inneburit att WHO fattat formella beslut om anslutning av nya länder och fastställt programmet för det årliga mötet med deltagande läkemedelsmyndigheter. Inom WHO har det också funnits en tjänsteman som har haft ett särskilt ansvar för programmet och hållit löpande kontakter med deltagande nationella centra. Han har även med-

¹ Implementation of WHO:s Revised Drug Strategy on Safety and Efficacy of Pharmaceutical Products, Progress report by the Director-General, WHO 1992-03-18.

verkat i styrelsearbetet men i enlighet med WHO:s policy endast som observatör. I arbetstid har detta totalt inneburit knappt 1/3 tjänst.

Kontakterna mellan Uppsala-centret och WHO i Genève har i övrigt i stor utsträckning byggts på personliga initiativ och någon mer målinriktad styrning eller utveckling av övervakningsprogrammet har inte förekommit. Den uppdelning av programmet i en operationell del och en annan som antyds i avtalet förefaller heller aldrig ha realiserats. Även om vissa policydokument från Uppsala diskuterats med företrädare för WHO är det sammanfattande intrycket att verksamheten har levt ett eget liv och aldrig på något mer påtagligt sätt integrerats i WHO:s allmänna läkemedelsarbete. En tolkning är att WHO:s program för internationell övervakning av läkemedelsbiverkningar helt kommit att bestå av de s.k. operativa delarna av samma program, d.v.s. den verksamhet som bedrivs i Uppsala.

Under våren 1999 har WHO:s huvudkontor under sin nya generaldirektör organiserats om och verksamheten, som tidigare var uppdelad på en femtiotal program, har nu sammanförts till nio s.k. kluster. Samtliga läkemedelsfrågor har förts till klustret för hälso-teknologi och läkemedel, vilket är indelat i tre avdelningar, nämligen mediciner och basläkemedel, vacciner samt klinisk teknologi. I samband med omorganisationen har den tjänst till vilken kontakterna med Uppsala-centret hänförts hållits vakant. WHO:s avsikt är att biverkningsfrågorna skall sorteras in under avdelningen för mediciner och basläkemedel även om det framhålls att samtliga avdelningar kommer att ha kontakter med biverkningsprogrammet.

Totalt finns idag 1 300 s.k. WHO Collaborating Centres. Dessa utgör vanligtvis en enhet eller ett laboratorium inom exempelvis ett universitet. Normalt svarar de för en delaktivitet inom ett forskningsprogram som WHO enligt artikel 2 i sin konstitution har intresse av att stödja. Vissa centra får finansiella bidrag från WHO för sitt arbete. Centret i Uppsala är unikt så till vida att det numera inte ingår i någon större institution, att WHO-programmet utgör hela verksamheten och att centret har huvudansvaret för ett WHO-program utan att få finansiellt stöd från den programansvarige.

Då ett nytt WHO Collaborating Centre utses skall det normalt finnas en godkänd arbetsplan för verksamheten. För Uppsala-centret fanns tidigare bara det allmänna avtalet, men i april 1997 träffade WHO och stiftelsens ledning en överenskommelse om arbetet för perioden 1997–2000. I denna anges endast i allmänna termer vilka aktiviteter som skall bedrivas och några verksamhetsmål och krav på resultat återfinns inte. Vissa måldokument har dock utarbetats inom stiftelsen.

Världshälsoorganisationen har under våren 1999 inlett en översyn av hela verksamheten med Collaborating Centres med målsättningen att minska antalet och eventuellt införa ett system med tidsbegränsade samarbetsavtal. En ytterligare målsättning är att WHO-organisationen i ökad utsträckning skall tala med en röst. En slutrapport från detta arbete väntas under senare delen av året. Redan nu framhålls dock från Genève att centret i Uppsala bedriver vad man vill kalla reguljär WHO verksamhet och att arbetet måste drivas vidare. Om detta också kommer att medföra att WHO önskar spela en mer aktiv roll i ledningen av arbetet är ännu för tidigt att yttra sig om.

Vid de överläggningar som utredningen haft med företrädare för WHO:s läkemedelskluster har de framhållit att det är angeläget att på global nivå förbättra övervakningen av läkemedel och att Världshälsoorganisationen liksom Uppsala-centret bör hjälpa medlemsländerna att etablera och utveckla nationella system för biverkningsrapportering. Den påbörjade metodutvecklingen för bedömning av nytta och risk vid användning av läkemedel bör drivas vidare och särskilda åtgärder vidtas för att förbättra läkemedelssäkerheten i utvecklingsländerna. En annan angelägen fråga är att finna vägar för att involvera nya aktörer såsom företag och forskare i arbetet. WHO har dock inte fattat något beslut om övervakningsprogrammets framtida inriktning och i vad mån dessa överväganden skulle kunna påverka det fortsatta arbetet är oklart. Från WHO har dock framhållits att man numera ser biverkningsrapporteringen som ett nödvändigt inslag i organisationens arbete och man poängterar att verksamheten i Uppsala håller hög standard.

Uppsala-centrets verksamhet

I Uppsala skall de operationella delarna av programmet för läkemedelsbiverkningar utföras. Detta har tolkats enligt följande:

Drift av biverkningsdatabasen

En huvuduppgift är att centralt samla in, analysera och lagra den information om biverkningar som skickats in till nationella centra. I Sverige och flera andra länder rapporterar i första hand sjukvårdspersonal till de nationella läkemedelsverken, medan i andra länder t.ex. USA, huvuddelen av rapporterna går via läkemedelsföretagen till den nationella myndigheten. Flertalet länder tillämpar s.k. spontanrapportering men det förekommer också att man på nationell nivå går ut med mer riktade enkäter avseende något eller några läkemedel eller grupper av läkemedel.

Mellan länderna förekommer stora skillnader i organisationen av biverkningsrapporteringen, rapporternas utformning, innehåll och kvalitet samt omfattningen av de medicinska bedömningar som görs. WHO-programmet har inte haft som syfte att åstadkomma ett harmoniserat rapporteringssystem vilket i viss utsträckning påverkat användbarheten av databasen. Enligt den år 1998 framställda *Guide to participating countries* skall dock varje rapport innehålla följande uppgifter:

- Land, uppgiftslämnare, datum, förloppet av biverkan samt patientens ålder och kön.
- Typ av rapport, dvs. om det rör sig om s.k. spontanrapport eller om biverkningen noterats i en särskild uppföljningsstudie.
- Benämningen på den misstänkta biverkan eller biverkningarna (högst sex stycken), varvid WHO-ART skall användas.
- Benämning på det eller de läkemedel (högst 6 stycken) som intagits samt indikation om vilket som misstänks orsaka reaktionen eller om det handlar om interaktion mellan flera läkemedel.
- Uppgifter om mängd, frekvens, form av läkemedlet samt tidpunkt när intaget började respektive slutade samt orsaken till

förskrivningen enligt WHO:s internationella klassificering av sjukdomar (ICD).

- Kommentarer till förändringar i biverkan vid utsättning eller reexponering av läkemedlet samt en medicinsk bedömning av samband mellan biverkan och det aktuella läkemedlet. Denna del av rapporteringen är dock inte obligatorisk.

Många nationella centra har numera datoriserade biverkningsregister med möjlighet att automatiskt överföra uppgifter per diskett eller e-mail. I Uppsala kontrolleras att rapporten är formellt korrekt samt att aktuella läkemedel och biverkningstermer finns i Drug Dictionary respektive i WHO-ART. Om det rör sig om ett helt nytt läkemedel görs en komplettering i Drug Dictionary med angivande av en preliminär kod i det internationella anatomiska-terapeutiskakemiska systemet, s.k. ATC-kod. Om andra termer än de som finns i WHO-ART använts för rapporteringen översätts dessa till WHO-ART. Om så behövs skapas en ny term. Därefter läggs uppgifterna in i databasen.

Databasen, som uppdateras varje vecka, består för närvarande av drygt två miljoner biverkningsrapporter. Under 1995 och 1996 kom det in drygt 130 000 nya rapporter om året. Därefter har antalet minskat, främst beroende på att USA, som normalt bidrar med 60 000 rapporter per år, på grund av förändringar i sitt datasystem temporärt inte deltagit i rapporteringen. I tabell 1 redovisas antalet rapporter med uppdelning på länder för perioden 1995 – 1998. Vad gäller år 1998 bör påpekas att på grund av eftersläpningar i rapporteringen alla rapporter för detta år inte hade kommit in då statistiken ställdes samman i april 1999.

Tabell 2 Antalet biverkningsrapporter per år och land 1995-98

Land	1995	1996	1997	1998
Argentina	24	249		61
Australien	6 619	8 017	8 229	5 346
Belgien	497	612	690	315
Bulgarien	183	109	94	91
Kanada	4 581	3 076	2 869	788
Chile	74	78	75	89
Costa Rica	52	58	4	2
Danmark	1 278	1 433	1 344	939
Estland	4	4	3	9
Filippinerna	107	82	28	122
Finland	638	618	574	541
Frankrike	10 603	14 084	11 575	7 059
Grekland	101	112	135	54
Indien		23	19	69
Indonesien	76	21	50	3
Irland	60	162	916	546
Iran	5	100	17	108
Israel	3	72	205	133
Italien	1 836	60	18	
Japan	970	1 155	1 256	93
Kina	13	11	43	79
Korea	23	12	7	
Kroatien	503	477		
Kuba				2
Malaysia	350	499	526	407
Mexiko	3	3	26	49
Marocko	9	53	23	11
Nederländerna	1 915	2 900	3 255	1 988
Norge	873	1 059	268	91
Nya Zeeland	2 423	2 940	3 264	1 988
Oman	10	20	6	4
Polen	32	14	20	25
Portugal	161	199	210	109

Land	1995	1996	1997	1998
Rumänien	31	30	6	4
Ryssland	2	2	5	8
Schweiz	845	827	615	226
Singapore	346	301	200	200
Spanien	4 322	3 955	973	15
Slovakien	610	405	408	426
Storbritannien	16 024	15 055	15 219	12 669
Sverige	2 713	2 901	2 573	1 812
Sydafrika	154	167	209	142
Tanzania	17	15	16	
Thailand	3 808	4 328	2 936	442
Tjeckien	250	392	383	247
Tunisien	103	200	1	
Turkiet	72	35	14	17
Tyskland	6 411	8 484	6 129	7 485
Ungern	48	111	6	
Uruguay	1	10		
USA	60 965	61 350	32 319	5 101
Venezuela	22	6	29	20
Zimbabwe			2	23
Österrike	312	347	406	470
Totalt	131 082	137 235	98 219	60 928

De nationella myndigheterna skall skicka in uppgifterna till Uppsala med lämplig frekvens, dock minst en gång i kvartalet. Vissa centra t.ex. Storbritannien, rapporterar varje månad och Sverige var fjortonde dag medan andra bara skickar in uppgifter en gång om året. I syfte att få en snabbare rapportering har nationella centra möjlighet att översända icke granskade rapporter till Uppsala och om så behövs senare lämna kompletterande uppgifter.

Sammanställning av rapporter och signalgenerering

Enligt 1978-års avtal skall Uppsala-centret ställa samman och analysera biverkningsrapporter och generera tidiga varningssignaler för allvarliga biverkningar. Analyserna sker till en del automatiskt och resulterar i kvartalsvisa och årliga sammanställningar som översänds till de nationella myndigheterna som underlag i deras fortsatta arbete. Bl.a. listas när en viss biverkan av ett läkemedel förekommit två respektive fem gånger samt alla rapporter med vissa allvarliga biverkningar (critical terms) enligt en särskild förteckning. Antalet misstänkta biverkningar som finns med i dessa sammanställningar uppgår till omkring 10 000 om året.

När WHO-programmet för internationell övervakning av läkemedel inleddes fanns förhoppningar om att man genom statistiska bearbetningar av rapporterade biverkningar automatiskt skulle kunna skapa ett "Early-Warning-System". Detta kunde dock inte realiserats bl.a. på grund av tekniska begränsningar i datasystemet. Som närmare beskrivs i det följande har Uppsala-centret under de senaste åren bedrivit ett tekniskt utvecklingsarbete med syfte att förbättra underlaget för signalgenereringen. Underlagsmaterialets varierande kvalitet påverkas självfallet inte av detta och ett betydande mått av manuell analys bedöms därför alltid komma att behövas. Sedan år 1990 har en internationell expertpanel successivt byggts upp där idag 30 specialister inom olika områden och från olika länder på frivillig basis, arbetar med att identifiera och analysera nya, kliniskt-farmakologiskt viktiga biverkningar inom olika s.k. specifika organklasser t.ex. lever, hud och hjärta. Varje expert erhåller kvartalsvis en utskrift över misstänkta biverkningar inom sitt område. Experten väljer de rapporter som bedöms ha störst klinisk relevans och skriver en kort redogörelse. Totalt produceras 40 –50 sådana signalmeddelanden om året. Dessa publiceras i ett dokument som kallas *SIGNAL – Analysis of Adverse Reaction Reports – New to the WHO System* och som distribueras till deltagande nationella myndigheter. Eftersom experternas medverkan sker på frivillig basis och de sällan har möjlighet att ta fram kompletterande information varierar kvaliteten i Uppsala-centrets signalmeddelanden.

I en enkät² år 1994 till deltagande nationella centra angående dessa signalmeddelanden framkom att sex av 37 svarande myndigheter alltid såg dessa som användbara medan 21 ansåg att de ofta var användbara. På frågan vad man gör med informationen angav 24 centra att de beslutat att följa upp en eller flera av signalerna och 19 centra angav att de publicerat dem. Nio nationella centra angav att ändringar gjorts i läkemedelsbeskrivningarna och åtta att de tagit kontakt med tillverkarna för att få ytterligare information. Sammanfattnings konstaterades att signalmeddelandena hade haft positiva effekter på läkemedelsövervakningen. Många av de tidiga signalerna hade visat på samband som därefter ytterligare bekräftats av den medicinska forskningen.

Datasökningar

Enligt 1978 års avtal skall Uppsala-centret sammanställa rapporter om misstänkta biverkningar och förse WHO med resultaten samt bidra till att relevant information distribueras till nationella centra.

Förutom de kvartalssammanställningar och andra rapporter som framställs finns också möjligheter att göra särskilda sökningar. Nationella centra som så önskar kan utan kostnad koppla upp sig online till databasen. Även företag har denna möjlighet, men de får då endast tillgång till data från de ca 30 länder som medger fri åtkomst av biverkningsdata (exkl. personuppgifter). Vissa länder tillåter nämligen inte att deras rapporter utnyttjas av läkemedelsföretagen. Kostnaden för uppkoppling är ca 12 000 kr för universitet och ickekommersiella organisationer och cirka 36 000 kr för företag. Ett 30-tal nationella centra och ett 10-tal företag använder sig idag av denna möjlighet.

Trots möjligheten till direkttillgång finns det behov av hjälp med särskilda datasökningar som t.ex. när sammanställningar av biverkningar önskas för en viss åldersgrupp. Totalt görs närmare 100 så-

² *Impact and Credibility of the WHO Adverse Reaction Signals*, Fuick H och Edwards R, Drug Information Journal, Vol 30, sid 461-464, 1996.

dana sökningar på förfrågan av nationella centra. Dessa är idag kostnadsfria.

Såväl amerikansk som europeisk lagstiftning ålägger numera företagen en noggrann övervakning och uppföljning av saluförda läkemedel. De stora läkemedelsföretagen har därför byggt upp databaser som för deras egna preparat i vissa avseenden innehåller mer information än som finns hos centret. Företagens register innehåller t.ex. försäljningsvolymen på olika marknader. Ändå beställer företagen sökningar i WHO-databasen framförallt för att få en kontroll och komplettering av sitt eget material. Det kan exempelvis gälla information om andra närbesläktade läkemedel eller biverkningar som på grund av nationella rapporteringsrutiner inte kommit företagen tillhanda. Ungefär 200 sådana sökningar utförs varje år och intäkterna för dessa uppgår till ca 400 000 kr.

Trots att 1978 års avtal med WHO föreskrev en betydande grad av sekretess vad gäller biverkningsdata har centret arbetat aktivt för att få tillstånd en större öppenhet på detta område. Ett argument som framförts för att inte sprida information har varit att denna kan missbrukas och misstolkas så att patienter avstår från viktiga läkemedel. För att minska dessa risker har centret arbetat aktivt med att framställa riktlinjer för information om biverkningar³. Som följd av bl.a. detta arbete har alltfler länder börjat tillämpa en högre grad av öppenhet inom detta område.

Forskning och utveckling

Enligt 1978 års avtal skall Uppsala-centret följa den vetenskapliga litteraturen på området, initiera retrospektiva och prospektiva studier över inträffade läkemedelsbiverkningar och utföra vetenskapliga studier av problem som hänför sig till biverkningarna.

Med de begränsade ekonomiska och personella resurser som inledningsvis ställdes till förfogande fanns egentligen inga förutsättningar att bedriva någon forsknings- och utvecklingsverksamhet.

³ The Erice-declaration- On Communicating Drug Safety Information. September 1997

Detta påpekades också i ett dokument från WHO år 1992, där man med hänvisning till bl.a. verksamhetens resurser framhöll att det inte var en rimlig uppgift att exempelvis följa den vetenskapliga litteraturen.

Sedan centret genom sin försäljningsverksamhet väsentligt ökat sina resurser har dock FoU-verksamheten kommit att spela en mer framträdande roll. Inriktningen på arbete har varit att vidga och förfinna användningen av WHO-databasen samt att utveckla verktyg och metoder för att analysera data om läkemedelssäkerhet. De viktigaste projekten har varit följande:

– *Neurala nätverk för att identifiera och analysera biverknings-samband*

Under år 1997 registrerades varje kvartal ca 30 000 nya kombinationer av läkemedel och biverkningar. Att ur denna mängd identifiera vad som i första hand behöver granskas närmare av expertpanelen är ett uppenbart problem. Ett annat problem är att identifiera när en viss känd biverkan plötsligt börjar öka i frekvens.

För att upptäcka och analysera biverknings samband har en datormodell utvecklats i samarbete med Kungliga tekniska högskolan baserad på Bayesians teori för neurala nätverk (en modell för bearbetning av stora datamängder, inspirerad av den mänskliga hjärnas arbetssätt). En utgångspunkt för denna nya statistiska beräkningsmodell är att ju vanligare förekommande en viss typ av biverkan är, desto mindre är sannolikheten att ytterligare rapporter om denna biverkan är en signal av intresse. Med hjälp av modellen kommer man att i t.ex. kvartalssammanställningarna kunna kvantifiera i vilken grad en specifik kombination av ett läkemedel och en biverkan skiljer sig från hela WHO-databasen och beräkna konfidensintervall för varje kombination. Härigenom kan man få fram de kombinationer som förefaller mest väsentliga att arbeta vidare med.

– *Klassificering och övervakning av örtmediciner*

I WHO-databasen finns det för närvarande ca 10 000 rapporter om biverkningar av örtmediciner. I många utvecklingsländer utgör s.k. traditionella mediciner basen för läkemedelsförsörjningen. Klassifi-

ceringen av örtmediciner är inte enhetlig och indikationerna för deras användning varierar starkt mellan olika länder och regioner. Ett samarbete har inletts med Royal Botanical Gardens i England och Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy i Nederländerna för att utveckla ett klassificeringssystem för naturläkemedel och förbättra biverkningsrapporteringen vad gäller sådana läkemedel.

– *Informationsteknologisk uppgradering*

WHO-programmets databas utformades i slutet av 1970-talet med de tekniska lösningar som då fanns. Olika tekniska förbättringar har successivt gjorts. För närvarande pågår ett arbete med att anpassa systemet till den nya standard för lagring och elektronisk överföring av biverkningsrapporter som överenskommit internationellt.

– *Utveckling av länkar mellan olika terminologier*

WHO har sedan länge utvecklat en terminologi – International Classification of Diseases (ICD) – som allmänt används inom sjukvården. Ett arbete pågår med att utveckla ett program kallat XML som medger att man lätt kan göra överlänkningslänkar mellan WHO:s biverkningsterminologi (WHO-ART) och den senaste ICD-versionen – ICD 10 – samt skapa länkar till övriga biverkningsterminologier.

Utbildning och stöd till nya centra

Enligt avtalet skall Uppsala-centret på WHO:s begäran bistå vid upprättandet eller utvecklingen av nationella övervakningscentra i utvecklingsländerna samt i förbättringar av dessa länders övervakningssystem.

Under senare år har ett mer aktivt arbete bedrivits för att öka antalet deltagande länder. Under 1990-talet har således antalet rapporterade länder nästan fördubblats och bl.a. Kina och Indien anslutits till systemet. Den större rapporteringsvolym bör på sikt komma att ge en mer heltäckande databas och innebära att rapporteringen kring biverkningar av läkemedel som på grund av

sjukdomspanoraman m.m. är mer frekventa i utvecklingsländerna förbättras.

Sedan år 1993 genomförs årligen en två-veckorskurs i Uppsala om biverkningar och biverkningsrapportering för medarbetare på nya och gamla deltagande centra. Från och med år 1999 kommer dessa att hållas vartannat år men kompletteras med regionala kurser under mellanliggande år. En kursavgift, som i vissa fall täckts av WHO genom stipendier, tas ut.

En heltäckande beskrivning över hur de enskilda nationella biverkningsprogrammen är uppbyggda och hur de drivs har utarbetats, vilket sägs vara en värdefullt material för tillkommande medlemsländer och för industrin.

Årliga möten med nationella centra

Uppsala-centret skall enligt 1978 års avtal organisera vetenskapliga konferenser för att granska pågående arbete m.m.

I samarbete med WHO ordnas ett årligt möte med deltagande nationella centra för att informera om programmet och utbyta erfarenheter. Årsmötena hålls på olika platser i världen. Under 1998 hölls årsmötet i Tokyo. Med anledning av att det var 50 år sedan Världshälsoorganisationen grundades och 30 år sedan programmet för internationell övervakning av läkemedelsbiverkningar inleddes, hölls detta år även en jubileumskonferens Uppsala.

Årsmötena har efter önskemål från medlemsländerna gjorts mer interaktiva och probleminriktade och fyller härigenom bättre den funktion som avses i avtalet och som också efterlystes i den tidigare nämnda expertrapporten från 1992.

Information

Enligt 1978 års avtal skall centret bidra till att relevant information utarbetas för distribution till nationella centra och andra som deltar i programmet eller när så är lämpligt till medlemsländerna. WHO skall ha det fulla ansvaret för spridningen av information inklusive

rapporter. WHO skall också bidra till kostnaderna för publicering av resultat från verksamheten. Av avtalet framgår vidare att de uppgifter, som överförs till centret, liksom allt arbete där, skall behandlas enligt de regler för sekretess som gällde när arbetet bedrevs vid WHO:s huvudkontor.

Förutom ovan nämnda kvartalsrapporter och signalmeddelanden publiceras årligen fyra nyhetsbrev. Dessa innehåller information om biverkningar som uppmärksammats i medlemsländerna och distribueras kostnadsfritt till deltagande nationella myndigheter. All information går numera direkt från Uppsalacentret utan inblandning av WHO.

Det material som tas fram är av värde inte bara för de deltagande nationella myndigheterna, utan även för andra myndigheter liksom för läkemedelsindustrin och forskare världen över. Till följd av bestämmelserna om sekretess i 1978 års avtal är informationen för närvarande inte allmänt tillgänglig. Under senare år har dock ett aktivt arbete bedrivits för att sprida informationen till en vidare krets än de deltagande nationella centra. Detta har bl.a. skett genom att man öppnat en hemsida på internet. På denna finns uppgifter om centrets organisation, produkter och service, aktuella projekt och möten samt en förkortad version av nyhetsbrevet. Under de senaste åren har hemsidan utvecklats. Man har även startat en diskussionsgrupp via internet som kallas "vigimed". Denna är öppen för alla som arbetar vid nationella centra.

Sedan år 1996 publiceras också "The Uppsala Reports" som ger allmän information om utvecklingen inom WHO-programmet. Publikationen tillhandahålls gratis till ca 500 mottagare – myndigheter, läkemedelsföretag m.fl. Även Uppsalareporterna återfinns på hemsidan.

Härutöver bidrar medarbetarna vid centret årligen med något tiotal artiklar i vetenskapliga tidskrifter m.m.

Försäljningsverksamhet

Frågan om Uppsala-centret skall få ta betalt för sina produkter regleras inte i 1978 års avtal.

Alla produkter som framställs tillhandahålls gratis till nationella centra medan vinstgivande företag får betala enligt marknads-mässiga principer. Universitet och andra icke-kommersiella organisationer får betala ett självkostnadspris.

Som nämnts påbörjades försäljningen till läkemedelsföretagen i mitten av 1980-talet. Frågan om försäljningen och prissättningen har vid ett flertal tillfällen behandlats i styrelsen. I 1991 års regleringsbrev bekräftade regeringen att centret får ta betalt för sina produkter. Försäljningen har varit en förutsättning för verksamhetens expansion och för att finansiera de aktiviteter som angavs i 1978 års avtal.

Försäljningen av Drug Dictionary är den viktigaste intäktskällan. Detta register, som upprättats för att kunna identifiera och på ett enhetligt sätt koda de läkemedel som förekommer i biverkningsrapporter världen över, innehåller för närvarande ca 40 000 varunamn på läkemedel, varav två tredjedelar med endast en aktiv kemisk substans och de övriga med flera aktiva substanser. Det totala antalet kemiska substanser uppgår till drygt 8 000. Drug Dictionary innehåller uppgifter om handelsnamn, aktiva substanser och tillverkare. Det är uppbyggt enligt en hierarkisk klassificering baserad på det s.k. ATC-systemet, vilket gör det möjligt att på ett enkelt och flexibelt sätt söka information. Nya läkemedelsnamn förs kontinuerligt in i registret. Ett arbete pågår att komplettera Drug Dictionary med uppgifter om läkemedelsformer (tabletter, lösningar etc.) m.m.

De totala intäkterna av försäljningen av läkemedelsregistret uppgick år 1998 till 12,9 Mkr. Centrets bedömningen, som förefaller delas av läkemedelsföretagen, är att dessa framöver i minst samma omfattning som hittills kommer att efterfråga Drug Dictionary. Inom överskådlig tid torde inte heller någon konkurrerande produkt uppträda på marknaden.

Den näst största intäktskällan är WHO-ART, d.v.s. det system för kodning av biverkningar som har använts inom WHO-pro-

grammet i över 25 år. Intäkterna från försäljningen av WHO-ART uppgick år 1998 till 1,9 Mkr. WHO-ART som för närvarande är det mest spridda systemet för klassificering av biverkningar upptar ca 3000 termer och finns utgivet på fem språk; engelska, franska, tyska, spanska och portugisiska. Nya termer införs successivt.

Marknaden för WHO-ART är mer svårbedömd. Sedan år 1990 pågår ett arbete för att förenkla och harmonisera läkemedelskontrollen. I detta arbete deltar läkemedelsmyndigheterna och läkemedelsindustrin i EU, Japan och USA. På brittiskt initiativ har ett nytt mer detaljerat system utvecklats för klassificering av biverkningar m.m., det s.k. MedDRA, där alla de ord och uttryck som används i journaler och biverkningsrapporter skall återfinnas. Uppdateringen och försäljningen av MedDRA har lagts ut på ett privat företag.

Liksom WHO-ART är MedDRA hierarkiskt uppbyggt, men det har fler nivåer och totalt ca 60 000 termer. Flertalet av de ca 3 000 WHO-ART-termerna återfinns dock i den senaste versionen (2.1) av MedDRA. Antalet termer i MedDRA som inte har någon motsvarighet i WHO-ART är självfallet större, men i de flesta fall kan man associera mellan språken.

MedDRA används redan nu av läkemedelsmyndigheterna i USA och Japan och kommer successivt och med början år 1999 att införas inom EU och de länder som ansökt om medlemskap i Unionen. Enligt en enkät till medlemsländerna som EG-kommissionen låtit göra har alla länder utom Italien och Grekland utarbetade planer för att senast år 2000 införa MedDRA. Flera länder angav dock att de hade tekniska svårigheter att klara detta. De internationella läkemedelsföretagen som skall rapportera till läkemedelsmyndigheterna i USA, Japan och EU har även de övergått till MedDRA.

Sannolikt kommer MedDRA att på sikt helt ersätta WHO-ART. Övergången till MedDRA kommer dock att ske gradvis och under de närmaste åren bedömer centret att WHO-ART kommer att kunna säljas om än i successivt minskad omfattning.

Verksamheten i förhållande till 1978 års avtal och stiftelsens stadgar

I utredningsuppdraget ingår att analysera verksamheten i relation till avtalet mellan WHO och svenska staten liksom i relation till stiftelsens stadgar. Inledningsvis kan konstateras att avtalet innehåller en rad oklarheter och att stiftelsen aldrig arbetat fullt ut enligt detta. När verksamheten överfördes till Sverige gavs heller aldrig de finansiella förutsättningarna för att bedriva alla de aktiviteter som nämns i avtalet. Dessa var heller aldrig aktuella när arbetet bedrevs på WHO i Genève. Idag omfattar dock verksamheten i stort alla aktiviteter enligt avtalet men den finansieras via försäljningsintäkter, något som inte var förutsett och inte heller reglerat i stiftelsens stadgar. En detaljerad genomgång visar följande:

Artikel 1

Enligt avtalet skulle de operativa delarna av WHO-programmet för internationell övervakning av läkemedel flyttas över till Sverige och lokaliseras till Socialstyrelsens läkemedelsavdelning i Uppsala.

Begreppen *operativa delar* har aldrig definierats klart varför det inte framgår vem som formellt äger databasen. WHO har i olika sammanhang hävdats att organisationen eller eventuellt de deltagande länderna äger databasen som i så fall endast förvaltas av stiftelsen, något som kan vara en rimlig tolkning. Det kan å andra sidan hädas att de *operativa delarna* är att de aktiviteter som finns uppräknade i artikel 3 och att stiftelsen härigenom successivt bygger upp databasen och därmed skulle kunna ha en roll utöver den rent förvaltande. Stadgarnas bestämmelse om att stiftelsens tillgångar skall tillfalla svenska staten om verksamheten av någon anledning upphör talar för detta.

Begreppet *operativa delar* skulle också kunna avse genomförandet av programmet medan WHO skulle ansvara för programinnehåll. Det är dock oklart hur verksamheten skulle påverkas av en

eventuell revidering av WHO programmet. Den uppdelning av verksamheten i en operativ och en ospecificerad annan del, som görs i avtalet, förefaller sammanfattningsvis föga ändamålsenlig. Av väsentlig betydelse är dock att upphovsrätten och ägandet till databasen klarläggs.

Uppsala-centret är numera såväl lokalmässigt som administrativt helt fristående från såväl Socialstyrelsen som Läkemedelsverket.

Artikel 2

Enligt avtalet skall arbetet bedrivas inom ramen för de mål och riktlinjer (policy) som bestäms av WHO, som skall ha fullt ansvar för koordineringen av programmet, vilka länder som deltar och spridningen av information inklusive publikationer.

Inledningsvis försökte den programansvarige vid WHO i Genève styra verksamhet med en snäv tolkning av avtalet innebärande att verksamheten i huvudsak avsåg att rent konkret bygga upp och underhålla WHO-databasen. Under 1990-talet förändrades dock inställningen och Uppsala-centret har i realiteten fått huvudansvaret för programmet och dess utveckling. WHO har hållits informerad om verksamheten vid centret och har bl.a. deltagit som observatör vid många av styrelsemötena, men några formella och aktuella beslut från WHO om riktlinjer för verksamhetens utveckling, koordinering och informationsspridning finns inte. WHO utser dock formellt deltagarländerna även om den reella prövningen görs inom ramen för programverksamheten.

Med anledning av att avtalet lägger fast att WHO skall svara för koordinering m.m. förtjänar att påpekas att den valda stiftelseformen lägger vissa restriktioner på möjligheterna att formulera nya mål och riktlinjer för i vart fall de operativa delarna av programmet. Enligt stiftelselagen skall nämligen en stiftelses ändamål såsom det formulerats i stiftelseförordnandet vara styrande för förvaltningen så länge stiftelsen består. En stiftelses ändamål ligger således fast och kan inte ändras.

Innebörden av att WHO skall ha det fulla ansvaret för koordineringen är vidare oklar med hänsyn till att stiftelsen har en styrelse

som utses av svenska regeringen. Enligt stiftelselagen gäller att styrelsen har det yttersta ansvaret för att stiftelsen fullgör sina uppgifter. Om stiftelsens tillgångar används på ett sätt som strider mot stiftelsens ändamål kan t.ex. styrelseledamöterna drabbas av skadestånd.

En ytterligare oklarhet gäller vad som skall avses med begreppet spridning av information inklusive publikationer. Inom programmet framställs publikationerna Drug Dictionary och WHO-ART och försäljningen av dessa bär upp verksamheten. Även om WHO i sin publikationsförteckning anger båda dessa som WHO-publikationer har man på senare år inte hävdad att Världshälsoorganisationen skall sköta försäljningen och få de intäkter denna genererar. Det förefaller i stället som att enighet råder om att Uppsala-centret skall svara för informationsspridningen, inklusive publikationerna. WHO har inte heller längre några principiella invändningar mot att finansiera verksamhet med försäljningsaktiviteter under förutsättning att de

- inte strider mot WHO:s mål,
- inte påverkar verksamhetens inriktning eller ger kunderna ett otillbörligt inflytande,
- att prissättningen inte försvårar för utvecklingsländerna att få tillgång till materialet.

Artikel 3

Uppsala-centrets uppgifter anges i åtta punkter i avtalet (se bilaga 2) som alla berör läkemedelsbiverkningar. Samtliga dessa aktiviteter bedrivs om än i varierande omfattning. Det kan dock påpekas att någon systematisk insamling av vetenskapliga publikationer om biverkningar inte görs då resurser har saknats för att bygga upp en egen litteraturlösningsdatabas. Tidigare utnyttjades Läkemedelsverkets bibliotek för litteraturbevakning men idag behövs inte denna service eftersom man via internet kan göra litteratursökningar. Det finns även ett företag (Adis Press) som gör datasökningar om artiklar om biverkningar och publicerar resultaten i tidskriften *Reaction*.

Under senare år har vissa utvecklingsprojekt diskuterats som skulle innebära vidare uppgifter än de som anges i avtalet. Således har diskussioner förts om att bygga upp en internationell databas om läkemedelsförgiftningar och ett pilotprojekt påbörjades. Tanken var att den nya databasen skulle finansieras av The International Programme on Chemical Safety (IPCS) som WHO medverkar i. Över hälften av alla förgiftningsfall orsakas av läkemedel och några av de nationella centra som finns för registrering av läkemedelsbiverkningar fungerar även som giftinformationscentraler. Mot bakgrund av de principiella skillnader som finns mellan förgiftningar och läkemedelsbiverkningar beslöt styrelsen att inte engagera sig i detta arbete. Någon diskussion om huruvida verksamheten var förenlig med avtal och stadgar förekom dock inte vid detta tillfälle. Enligt WHO:s definition av biverkningar (se bilaga 5) förefaller dock inte förgiftningsfrågor utan vidare ligga inom stiftelsens ändamål.

Samtidigt kan påpekas att det finns ett nära samband mellan läkemedelsbiverkningar och förgiftningar på grund av överdoser av läkemedel. Doseringen av läkemedel är individberoende och en dos som är lämplig för en viss person kan leda till förgiftning för en annan. Inträffade förgiftningar och överdoser innebär en möjlighet att öka kunskaperna om läkemedlens verkningar. Stiftelsens styrelse har sedermera fastslagit att frågor om överdosering kan anses ligga inom verksamhetsområdet.

Många läkemedel är beroendeframkallande. Centret har medverkat i WHO:s program rörande läkemedelsberoende (The Programme on Substance Abuse). Dessa aktiviteter har ansetts ligga inom ramen för arbetsuppgifterna vilket förefaller rimligt utifrån biverkningsdefinitionen samtidigt som relationen mellan de två WHO programmen för biverkningar å ena sidan och för läkemedelsberoende å andra sidan är oklar och inte regleras i avtalet.

Vissa läkemedel, t.ex. antibiotika, används både bland människor och djur och vissa läkemedelsverk ansvarar för båda dessa användningsområden. Från centrets ledning har en liknande utvidgning av verksamhetsområdet angivits som ett tänkbart expansionsom-

råde. Oavsett om detta vore sakligt motiverat eller inte ger avtalet och stadgarna inte utrymme för en sådan utveckling.

Artikel 4

Enligt avtalet skall de data som samlas in och allt arbete som görs i anslutning härtill behandlas med samma grad av sekretess som om det hade utförts vid WHO:s huvudkontor vid tiden för avtalets slutande.

Då WHO-databasen överfördes till Uppsala år 1978 var i princip alla uppgifter konfidentiella och uppgifter om biverkningar utlämnades normalt bara till nationella centra. Företrädare för WHO har också hävdats att varje land i någon mening "äger" sina data och att centret inte kan förfoga fritt över uppgifterna i databasen. Successivt har emellertid en allt större öppenhet börjat att tillämpas, vilket bl.a. sammanhänger med att ett ökat antal länder medger en friare tillgång till informationen i sina nationella register. Världshälsoförsamlingen tog också ställning till frågan om tillgång till data år 1992 då det fastställdes att generalsekreteraren har att avgöra hur data som anförtrots WHO skall användas. I 1992 års rapport om WHO-programmet angavs vidare att centret efter prövning i varje enskilt fall kan lämna ut uppgifter till dem som har kompetens att tillgodogöra sig informationen inom myndigheter, forskningsorgan och industri. Informationen skall härvid användas för hypotesprövning vad gäller definierade säkerhetsproblem och de nationella centra som bidragit med informationen skall ges tillfälle att kommentera resultaten innan de publiceras. Mot bakgrund av att man får hundratals förfrågningar per år är dessa riktlinjer dock i praktiken omöjliga att tillämpa. Numera lämnas uppgifter till läkemedelsföretag och andra intressenter som anses ett legitimt intresse för frågorna, även om regelrätta datasökningar bara kan göras på uppgifter från länder med fri tillgång till information.

Artikel 5

Enligt avtalet skall verksamheten ledas av en vetenskapligt skolad läkare med lämplig erfarenhet, som skall utses genom en ömsesidig överenskommelse mellan WHO och svenska staten.

Enligt stadgarna är det regeringen som utser chefen för centret och något krav på att Världshälsoorganisationen skall godta regeringens förslag finns inte. Hittills har bara en chef utsetts och i det fallet var man överens om kandidaten.

I avtalet berörs inte styrelsefrågan. Enligt stadgarna är det den svenska regeringen som utser styrelsen. Som nämnts är det enligt stiftelselagen styrelsen som har det yttersta ansvaret för stiftelsens verksamhet.

Artikel 6

I avtalet anges att svenska staten – med utgångspunkt i verksamhetens omfattning år 1977 – skall tillhandahålla de anordningar som behövs och att WHO skall bidra till kostnaden för den medicinska ledningen av centret och för publicering av resultat från verksamheten.

Begreppet 1977 års nivå har aldrig definierats. Den ursprungliga finansieringen antyder att en förhållandevis begränsad verksamhet avsågs. Inledningsvis arbetade också bara tre personer med att sköta registerverksamheten. Samtidigt måste en mer omfattande verksamhet förespeglat de avtalsslutande parterna. Den omfattning som skisserades för verksamheten i avtalet och den tänkta finansieringen har dock aldrig korresponderat. Att tillhanda hålla anordningar med utgångspunkt i verksamheten på 1977 års nivå förefaller dock svårt att förena med de krav på teknisk modernisering som driften av en stor databas ställer.

Svenska staten har tillhandahållit lokaler, datautrustning m.m. som behövs för att driva programmet och även inledningsvis svarat för hela personalkostnaden. WHO har inte givit något bidrag till drift och utveckling av verksamheten. Vad avser publiceringsverk-

samheten har WHO vare sig bidragit till några kostnader eller krävt några intäkter.

Som påpekats tidigare är numera den svenska statens bidrag av underordnad betydelse.

Artikel 7

Enligt avtalet skall inga kostnader åvila centret för de vetenskapliga möten som skall anordnas i samarbete med WHO.

Centret arrangerar tillsammans med WHO årliga möten för alla deltagande länder. Kostnaderna för dessa möten har dock burits av de deltagande länderna och i viss utsträckning av centret. WHO har inte bidragit till finansieringen men haft ett visst inflytande över program och innehåll.

Artikel 8

Avtalet kan när som helst sägas upp av WHO eller svenska staten genom att endera parten sex månader före årets utgång meddelar sina intentioner. Enligt stadgarna skall stiftelsens tillgångar tillfalla svenska staten om verksamheten upphör. Det anges inte på vilka grunder som avtalet kan sägas upp. Stiftelserättsligt är det dock inte möjligt att genom ändring i avtalet överföra stiftelsens tillgångar till staten.

Stadgarna för stiftelsen har till skillnad från avtalet ändrats vid två tillfällen sedan 1978. De är därför mera aktuella än avtalet och mer i överensstämmelse med hur verksamheten faktiskt bedrivs. Nu gällande stadgar framgår av bilaga 3. En brist kan dock anses vara att stiftelsens ändamål inte uttryckligen framgår av stadgarna. Bestämmelsen i 5§ om att styrelsen skall besluta om verksamhetens inriktning inom ramen för anvisade medel är också något missvisande, eftersom verksamheten numera i huvudsak finansieras genom försäljningsintäkter. Detsamma gäller bestämmelsen om att styrelsen skall se till att stiftelsen som registeransvarig enligt datalagen (1993:289) följer gällande föreskrifter för personregister, eftersom

dels datalagen har ersatts av personuppgiftslagen (1998:204), dels WHO-databasen inte innehåller några personuppgifter.

Sammanfattningsvis konstaterar utredningen att alla de verksamheter som nu bedrivs ryms inom avtalet mellan WHO och svenska staten. Att utarbeta och uppdatera ett systematiskt register över alla läkemedel och en biverkningsterminologi, nämns visserligen inte uttryckligen i avtalet, men är nödvändigt för att centret skall kunna utföra sin huvuduppgift. Detsamma gäller sökningar i databasen på uppdrag av läkemedelsföretag, eftersom ett syfte med dessa sökningar är att läkemedelsföretagen skall kunna få ett underlag för bedömning av biverkningsrisker med de läkemedel man marknadsför. Försäljningen av sökningar i WHO-databasen har ett "naturligt" samband med stiftelsens ändamål.

Avtalet med WHO är dock oklart och på flera punkter föråldrat. Avtalet och stiftelsens stadgar talar inte heller samma språk och behöver därför ses över.

Uppföljning av läkemedelsbiverkningar

Utredningen har haft att överväga vilka omvärldsförändringar som kan motivera en ändrad inriktning av verksamheten vid Uppsala-centret samt vilka organisatoriska och finansiella konsekvenser detta bör medföra. Som framgått av föregående avsnitt innebär den nuvarande stiftelseformen vissa restriktioner vad gäller möjligheterna att enkelt förändra verksamheten i förhållande till WHO:s program för internationell läkemedelsövervakning såsom det formulerats i 1978 års avtal.. Detta program, som WHO och inte stiftelsen eller svenska regeringen förfogar över, har inte i grunden förändrats sedan den operativa verksamheten överfördes till Uppsala. Någon översyn av avtalet har inte gjorts trots att det i propositionen (prop.1997/78:25) om överförandet av verksamheten till Uppsala angavs att avtalet förutsattes gälla för en tid av tre år och därefter förlängas med tre år i taget.

Spontanrapportering och nationella biverkningsuppföljningar

I ansträngningarna att upptäcka och kartlägga biverkningar spelar den s.k. spontanrapporteringen, som utgör grunden för den nationella rapporteringen och därmed rapporteringen till WHO-databasen, en viktig roll. Spontanrapporteringen bygger på att sjukvårdspersonal identifierar och rapporterar till läkemedelsföretag eller till en nationell myndighet vad man misstänker vara en läkemedelsbiverkan.

När programmet aktualiserades på 1960-talet hade flertalet länder ingen formaliserad övervakning av läkemedelsbiverkningar. Inte heller förelåg något systematiskt internationellt informationsutbyte. Att i en databas samla en så stor andel som möjligt av alla rapporterade misstänkta biverkningarna sågs då som ett sätt att snabbt få kunskap om inträffade händelser och härigenom kunna upprätta ett mer eller mindre automatiskt verkande varningssystem. Trots att erfarenheterna därefter givit vid handen att ett mer sofistikerat arbete med större möjligheter till vidareuppföljningar är nödvändigt för att kunna klargöra eventuella samband mellan läkemedelsintag och biverkningar, finns ändå en bred uppslutning kring värdet av WHO-databasen. Dock förefaller användningsområdet för det insamlade materialet ha ändrats något till följd av utvecklingen inom biverkningsrapporteringen i övrigt.

Under den senaste tjugofemårsperioden har således läkemedelslagstiftningen i flera länder successivt skärpts, ofta till följd av inträffade allvarliga händelser. I USA och Japan samt inom EU och västvärlden i övrigt finns nu strikta regler om säkerhetsövervakning och rapportering av biverkningar. Lagstiftningen tar sikte på såväl fasen innan läkemedlet släpps ut på marknaden som på försäljningsfasen och ålägger läkemedelsföretagen och i vissa länder även sjukvårdspersonalen ett ansvar för rapportering och uppföljning av biverkningar. På nationell nivå förs också register över biverkningar och många nationella myndigheter har ett uttalat ansvar för att analysera biverkningsrapporter. Detta har inneburit att en stor del av den s.k. signalgenereringen nu framförallt sker på nationell nivå. WHO-databasen saknar dock inte betydelse i det nationella arbetet då läkemedelsmyndigheterna i sitt uppföljningsarbete över misstänkta biverkningar regelmässigt kontrollerar vad WHO-materialet har att tillföra. Som nämnts har Uppsala-centret organiserat en internationell expertpanel som granskar nya rapporter och har även börjat att använda ny teknik för att genomsöka databasen. I arbetet med att utveckla signalgenereringen har också ett samarbete inletts med marknadsundersökningsföretaget IMS som syftar till att få fram försäljningsdata för de läkemedel som förekommer i granskningen.

Till detta bör läggas att databasen numera samlar material från en lång rad länder som inte har någon mer avancerad nationell läkemedelsövervakning. För dessa länder fyller WHO-programmet en delvis annan roll som mer handlar om att allmänt öka kunskaperna om biverkningar och läkemedelssäkerhet.

Spontanrapporteringen i allmänhet och på global nivå i synnerhet är dock behäftad med stora brister. Rapporterna kommer ofta sent och kvaliteten vad gäller den medicinska bedömningen av samband mellan sjukdom/symptom och läkemedelsintag varierar. Rapporterna om misstänkta biverkningar kan på nationell nivå normalt inte ställas i relation till forskrivnings- eller försäljningsdata. Rapporteringsbenägenheten varierar också kraftigt mellan olika länder och sjukvårdsinrättningar. Mörkertalen är stora samtidigt som en rad av triviala händelser rapporteras. Att rapporteringen inte är enhetlig kan bero på bristande kunskaper men i många länder också på att det juridiska regelverket inte ålägger sjukvårdspersonalen någon rapporteringsskyldighet eller att farhågor för skadeståndskrav hämmar rapporteringen. Att praktiskt taget alla biverkningar också förekommer spontant i en befolkning liksom att patienterna ofta inte kan lämna heltäckande redogörelser för alla läkemedel de använder, bidrar till att spontanrapportering inte kan ge någon helt tillförlitlig information. Vanligen behövs därför ytterligare studier innan en myndighet vidtar åtgärder som att dra in ett försäljningstillstånd eller ändra indikationerna för användning. För forskningsändamål kan dock det spontanrapporterade material ha stor betydelse inte minst vid formulering och prövning av hypoteser.

I den nationella uppföljningen av nya läkemedel och i de studier läkemedelsföretagen gör kompletteras därför spontanrapporteringen med riktade studier av olika slag t.ex. farmakologiska studier, kohortstudier och fall-kontrollstudier. Även om sådana studier har kommit att spela en alltmer framskjuten roll råder dock en närmast total enighet om att spontanrapporteringen måste fortsätta, trots de svagheter som denna metod har. Det är en billig metod som utgår från stora populationer. På nationell nivå är även spontanrapporteringen mer enhetlig och den kan enklare följas upp. Där kan också

riktade ansträngningar göras för att förbättra kvaliteten på rapporterna och genom informationsinsatser öka rapporteringsbenägenheten. Alla ansträngningar som görs nationellt för att höja kvaliteten på rapporterna kommer självfallet WHO-databasen till del, även om en mer omfattande medicinsk bedömning samtidigt riskerar att fördröja rapporteringen.

Internationell harmonisering av rapporteringen

För att ett läkemedel skall få säljas krävs i de flesta länder att det har godkänts av landets läkemedelsmyndighet. Därvid görs noggranna uppföljningar av den dokumentation tillverkaren presenterar inklusive resultaten från genomförda kliniska prövningar. Att varje land ställer särskilda krav på tillverkaren har bidragit till att processen för att få ett nytt läkemedel godkänt blivit både långdragen och kostsam och det har negativt påverkat sjukvårdens möjligheter att snabbt få tillgång till de mest effektiva preparaten.

I april 1990 inledde därför läkemedelsmyndigheterna och läkemedelsindustrin inom EU, Japan och USA, länder som tillsammans utgör mer än 80 % av världens läkemedelsmarknad, ett samarbete för att förenkla och harmonisera processerna vid utveckling och godkännande av nya läkemedel. Arbetet bedrivs inom ramen för ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use) och har resulterat i s.k. ICH-standarder inom en lång rad områden. Inom ICH har även utvecklats en ny medicinsk terminologi, kallad MedDRA, som är avsedd att användas både vid utveckling av läkemedel och uppföljning av biverkningar. WHO har deltagit i ICH-arbetet, men endast som observatör, då WHO trots sin övergripande uppgift att uppnå harmoniserade standarder m.m. inte haft något mandat att förhandla för alla sina medlemsländer. ICH-arbetet har därför å ena sidan medfört en harmonisering och å andra sidan gett upphov till en viss polarisering mellan rika och fattiga länder. Förekomsten av två parallella biverkningsterminologier –

WHO-ART och MedDRA – kan komma att försvåra den globala övervakningen av läkemedel.

Även inom EU bedrivs ett långtgående harmoniseringsarbete inom läkemedelsområdet som ett led i ansträngningarna att skapa en gemensam inre marknad. Inom unionen har en särskild läkemedelsmyndighet, EMEA, upprättats med samma syfte. Sedan år 1995 gäller således att vissa läkemedel godkänns centralt medan andra genom ett förenklat förfarande, s.k. ömsesidigt godkännande, blir tillåtna för försäljning inom hela den inre marknaden i och med att godkännande skett i ett medlemsland.

Det finns också gemensamma EU-regler för säkerhetsövervakning och biverkningsrapportering. Varje medlemsland måste således på ett systematiskt sätt samla, sammanställa och utvärdera rapporter om misstänkta biverkningar. Informationen skall också avse läkemedelskonsumtion och läkemedelsmissbruk. Länderna har vidare ett särskilt uttalat ansvar för att få sjukvårdspersonalen att i ökad utsträckning rapportera misstänkta biverkningar och för att nationellt rapportera alla allvarliga biverkningar till EMEA och berört läkemedelsföretag. För de centralt godkända produkterna utses rapportörer med ett särskilt ansvar för att följa upp läkemedlet i fråga. EMEA koordinerar detta arbete och skall efter överenskommelse med rapportörlandet identifiera oväntade risker eller förändringar i förväntade biverkningar samt informera alla berörda parter om säkerhetsproblemen.

Läkemedelsföretagen har härutöver en central roll i uppföljningsarbetet. Enligt EU:s regler (EEC 2309/93, art. 21–24) skall de i fråga om centralt registrerade läkemedel och ömsesidigt godkända läkemedel inom 15 dagar rapportera samtliga misstänkta allvarliga läkemedelsbiverkningar som inträffat inom EU till den nationella läkemedelsmyndighet i det land där biverkan upptäckts. Vidare skall de inom 15 dagar rapportera samtliga allvarliga oväntade biverkningar som inträffat utanför EU till EMEA och till alla de nationella läkemedelsmyndigheterna. Företagen skall också med jämna mellanrum sammanställa säkerhetsrapporter (Periodic Safety Update Report) som bl.a. skall innehålla statistik över antalet biverkningar av olika svårighetsgrad och antalet exponerade patienter.

Dessa rapporter skall sändas till EMEA och medlemsstaterna var sjätte månad under de första två åren efter att försäljningstillstånd beviljats och en gång om året under de följande tre åren. Därefter skall uppgifterna lämnas var femte år och är då förenade med en prövning av ett förnyat försäljningstillstånd.

Företagens rapportering kompletteras av att medlemsländerna inom 15 dagar skall rapportera till EMEA samtliga inom landets territorium inträffade allvarliga biverkningar oavsett registreringsproceduren för läkemedlet i fråga.

Enligt rådets förordning (EEC 2309/93) skall EMEA samarbeta med WHO vad gäller biverkningsfrågor. WHO skall löpande och utan fördröjning informeras om vilka åtgärder som vidtas inom Europeiska Unionen vad gäller centralt godkända produkter som kan vara av intresse för folkhälsan i tredje land. Riktlinjer för hur denna information skall förmedlas har lagts fast vilka innebär att alla biverkningar som inträffar inom EU och som rapporteras till myndigheterna skall rapporteras vidare till WHO-centret av den nationella myndigheten.

S.k. Rapid Alerts skall skickas till WHO om dessa föranlett beslut om någon åtgärd (restriktioner, ändrade förskrivningsregler, återtågande från marknaden) eller om de innehåller ett positivt eller negativt uttalande av den kompetenta läkemedelsmyndigheten. EMEA kommer härutöver att i särskild ordning meddela WHO om viktiga biverkningsfrågor samtidigt som information i sådana frågor offentliggörs.

Rapporteringen till EMEA och mellan de nationella läkemedelsverken skall på sikt ske elektroniskt med användande av en gemensam standard (ICH E2B) och med användning av MedDRA. EMEA kommer att samla alla uppgifter i biverkningsdatabasen EudraWatch. Denna kommer härigenom att innehålla alla misstänkta allvarliga biverkningar som inträffat inom EU samt för centralt registrerade respektive ömsesidigt godkända läkemedel också sådana allvarliga, oväntade biverkningar som inträffat utanför EU och som läkemedelsföretagen rapporterat. Med de fastlagda tidsfrister m.m. som gäller för rapporteringen kommer EudraWatch på

sikt att utgöra en aktuell biverkningsdatabas för merparten av världens moderna läkemedel.

Arbetet med EudraWatch har blivit kraftigt försenat, men enligt EMEA:s bedömning kommer systemet att kunna tas i bruk hösten 1999. De nationella läkemedelsmyndigheterna inom unionen kommer då att få elektronisk tillgång till databasen.

Härutöver finns en procedur för brådskande säkerhetsärenden som är avsedd att användas när det har framkommit information som kan leda till en ny bedömning av nytta i förhållande till risk och vid eventuell ändring av godkännandevillkoren för ett läkemedel. Inom EMEA finns också en särskild arbetsgrupp för biverkningar som fungerar som ett diskussionsforum mellan medlemsländerna. Arbetsgruppen kan på uppdrag göra särskilda säkerhetsbedömningar. EU:s tillkommande medlemsländer infogas successivt i rapporteringssystemet.

En jämförelse mellan EudraWatch och WHO-databasen visar att de kan komma att fylla något olika funktioner. Medan EudraWatch är geografiskt begränsad och framförallt kommer att vara inriktad på allvarliga biverkningar innehåller WHO-databasen rapporter av alla slag och från ett betydligt större antal länder och med data med väsentligt mycket större kvalitativ variation. Medan EudraWatch är ett tvingande system som arbetar med bestämda tidsfrister är WHO-systemet helt frivilligt och kan bara ge rekommendationer om en snabb rapportering.

EudraWatch förefaller därför bättre anpassat till att snabbt kunna generera signaler om allvarliga biverkningar medan WHO-programmets styrka kan komma att ligga i dess bredd och möjligheterna att utnyttja materialet för studier av biverkningsspektra och relatera dessa till de specifika förhållandena i olika länder. Det bör även påpekas att alla förbättringar av biverkningsrapporteringen inom EU också indirekt kommer WHO-databasen tillgodo då ett flertal EU-länder valt att fullgöra sina skyldigheter gentemot EMEA och WHO i ett sammanhang. Slutligen bör framhållas att WHO-programmets särskilda ansvar för utbildning och information till medlemsländerna, inte minst i tredje världen, inte har någon motsvarighet inom EudraWatch även om EU med sitt täta nätverk

mellan unionens nationella läkemedelsverken formar en självklar informations- och samarbetsstruktur.

Även de övriga parterna i ICH samarbetet, USA och Japan, bygger upp biverkningsdatabaser med utgångspunkt från den överenskomna standarden ICH E2B och i MedDRA. Medan det europeiska systemet framförallt tar sikte på allvarliga biverkningar och således är smalare än WHO-systemet innehåller det amerikanska systemet även sådana oväntade reaktioner som uppträder vid en medicinering, men inte behöver ha ett orsakssamband med denna. Vidare finns databaser inom läkemedelsföretagen för deras egna produkter där mer eller mindre heltäckande data från hela världen finns samlade enligt överenskommen ICH standard. Företagens databaser har den fördelen att de också innehåller uppgifter om läkemedelsanvändningen och härigenom möjliggör jämförelser mellan biverkningsfrekvenser för olika preparat.

Läkemedelssäkerhet och behov av forskning

Alla läkemedel kan ge upphov till biverkningar. En viktig del i utprovningen av ett nytt läkemedel är att korrekt bedöma vilka biverkningar som kan förväntas och accepteras mot bakgrund av medlets terapeutiska effekter. Antalet patienter i de kliniska studier som föregår ett marknadsgodkännande är dock för litet och varaktigheten av behandlingen för kort för att alla effekter skall kunna bedömas. Förhållandena vid de kliniska studierna skiljer sig också från de som uppträder i det verkliga livet där patienterna många gånger tar flera läkemedel samtidigt och rekommenderade ordinationer inte alltid följs. Kliniska studier utförs normalt inte heller på gamla personer, barn, gravida kvinnor eller patienter med andra sjukdomar varför en helhetsbild av ett läkemedel inte kan ges förrän efter några års användning. Inom läkemedelsepidemiologin har också en ökad uppmärksamhet riktats mot de stora individuella skillnader som finns i läkemedelsupptag och positiva och negativa reaktioner på olika läkemedel. Detta har ökat intresset för närmare studier av arvsmassans betydelse för biverkningar och i ökad ut-

sträckning görs därför analyser av hur olika befolkningsgrupper svarar på kemiska preparat.

Den noggranna kontrollen till trots visar studier på exempelvis USA:s befolkning att biverkningar kan vara den fjärde till sjätte vanligaste dödsorsaken och knappt en tredjedel av inskrivningarna på medicinkliniker har samband med läkemedelsbiverkningar. Inom Västeuropa har studier gjorts som visar att mellan 10 och 15 procent av inskrivningarna i exempelvis Storbritannien, Frankrike och Sverige också kan vara relaterade till biverkningar. Även om dessa siffror inte återger vad som hänt om patienterna inte fått några läkemedel, visar de ändå att läkemedelsbiverkningar är ett allvarligt hälso- och hälsoekonomiskt problem.

I utvecklingsländerna tillkommer andra problem relaterade till läkemedelssäkerhet. Läkemedelssituationen ser annorlunda ut till följd inte bara av ett annat sjukdomspanorama och ett större inslag av naturläkemedel. De industriellt framställda mediciner som används är också ofta sådana som i västvärlden ersatts med mer sofistikerade och dyrbara produkter men med mindre allvarliga biverkningsreaktioner. Gamla mediciner och förfalskade preparat ställer också sjukvården i utvecklingsländerna inför särskilda problem både vad avser biverkningar och bristande effekt av läkemedelsintag. Till detta kommer att läkemedelsinformationen till såväl sjukvårdspersonal som patienter ofta är bristfällig vilket även det medför särskilda risker för allvarliga biverkningar. Den information kring biverkningar som WHO-rapporteringen främjat anses dock av många ha bidragit till skapa en god grund för diskussioner om rationell läkemedelsanvändning och förskrivningsmönster och härigenom som en sidoeffekt haft allmänt positiva effekter på läkemedelssäkerheten.

Kvalitet, säkerhet och effektivitet hos läkemedel är således områden som tilldrar sig ökande intresse i alla delar av världen. En bidragande orsak är den snabba utvecklingen av nya och mer komplexa läkemedel liksom av läkemedelskonsumtionen där industrin räknar med en global marknadstillväxt på sju procent. Läkemedel väntas också komma in på ett tidigare stadium och såväl prevention som diagnos ses som snabbt växande framtida marknader. Bedöm-

ningar pekar också på att de nya läkemedel som nu forskas fram i ökad utsträckning kommer vara inriktade mot genetiska faktorer istället för symptom, att de kommer att vara mer specialdesignade för olika patientgrupper och att de eventuellt också kommer att ge utrymme för etniska variationer. En ökad mångfald av läkemedel innebär i sin tur ett ökat behov av en global övervakning för att upptäcka och bedöma sällsynta biverkningar.

WHO-databasen ger genom sin bredd möjlighet att följa utvecklingen och att göra mer fördjupade analyser av biverkningsproblem. Till skillnad från företagens databaser har forskare världen runt möjlighet att utnyttja den. Som nämnts har sekretessreglerna luckrats upp och forskare och läkemedelsföretag har idag möjlighet att koppla upp sig mot delar av databasen. En spridd uppfattning är dock att den potential för forskning som finns inte till fullo har utnyttjats. Till detta kan läggas att ju större ekonomisk och politisk tyngd läkemedels- och biverkningsfrågorna får desto viktigare är det med en kvalitativt högtstående databas som kan bidra till vetenskapligt oantastliga resultat.

Verksamhetsformer

Allmänt om verksamhetsformer

I utredningens uppdrag ingår att överväga om verksamheten vid Uppsala-centret helt eller delvis kan eller bör bedrivas i annan form än stiftelse, t.ex. som myndighet, aktiebolag, ideell förening eller som ett sedvanligt WHO Collaborating Centre där en vetenskaplig institution eller en myndighet är huvudman.

I betänkandet *Former för statlig verksamhet* (SOU 1994:147) har en omfattande redogörelse lämnats om vilka regler som gäller för myndigheter, aktiebolag, ideella föreningar och stiftelser.

I anslutning till behandlingen av den följande propositionen fattade statsmakterna ett principbeslut om att anslagsberoende statlig verksamhet (prop. 1995/96:61, bet. 1995/96:LU7, rskr. 1996/07:79) normalt skall bedrivas i myndighetsform. Som motiv anges i propositionen att myndighetsformen numera har sådana egenskaper att staten i de allra flesta fall knappast har anledning att ens överväga delegering av en förvaltningsuppgift till ett privaträttsligt organ. Myndigheterna har stor handlingsfrihet. Införandet av mål- och resultatstyrning betyder att regeringen inte längre detaljstyr verksamheten. Myndigheternas redovisningssystem och styrsystem i övrigt har också anpassats till vad som gäller inom andra delar av samhället. Inom ramen för tilldelade medel har de i stort sett totalt ansvar för sina kostnader samtidigt som kraven på redovisning av verksamhetens resultat har ökat. Utvecklingen har

också gått i riktning mot ökad flexibilitet och variation i utformningen av personalpolitiken.

För statsmakterna ger myndighetsformen också en flexibilitet då regeringen kan göra vissa ändringar i en myndighets uppgifter, besluta om ändrad ledningsform samt tillsätta och entlediga myndighetens chef. Efter beslut av riksdagen kan regeringen också genomföra nödvändiga strukturförändringar, t.ex. lägga ned en myndighet eller slå samman myndigheter.

Enligt propositionen kan det dock i vissa fall vara aktuellt att låta en statlig uppgift utföras i en privaträttslig form. Detta kan vara aktuellt då det finns statsfinansiella eller andra skäl för staten att samverka med någon annan. Härvid skall formen aktiebolag eller ideell förening väljas. Enligt statsmakternas riktlinjer är stiftelseformen inte lämplig för statlig verksamhet.

Då det gäller befintliga stiftelser som får årliga anslag över statsbudgeten föreslogs i ovan nämnda utredning att sådan anslag borde avvecklas eller att dessa stiftelser borde ombildas till myndigheter. Förslaget föranledde dock inget principbeslut från statsmakternas sida, men i ett antal fall har stödet till anslagsstiftelser upphört eller verksamhetsformen ändrats. Att ombilda en stiftelse till en myndighet är dock inte okomplicerat. Som exempel kan nämnas ombildningen av Stiftelsen Riksutställningar som hos Kammarkollegiet begärde att få överföra stiftelsens tillgångar till Myndigheten Riksutställningar. Kollegiet avslog emellertid denna ansökan om permutation med motiveringen att statsmakternas beslut att inte tillföra stiftelsen ytterligare medel inte kunde anses som sådana ändrade förhållanden som skulle möjliggöra permutation enligt 6 kap. stiftelselagen. Resultatet av Kammarkollegiets avslag blev att Myndigheten Riksutställningar och Stiftelsen Riksutställningar kom att bestå parallellt under en övergångsperiod på två år innan stiftelsens tillgångar förbrukats.

I det följande behandlas kortfattat verksamhetsformen stiftelse samt diskuteras för och nackdelar med formerna myndighet, aktiebolag, ideell förening och WHO Collaborating Centre som i direktiven anges som alternativ till stiftelseformen för Uppsala-centret.

Stiftelse

Enligt stiftelselagen (1994:1220) bildas en stiftelse genom att någon avskiljer en förmögenhet för varaktig förvaltning för ett bestämt ändamål. Stiftelselagen innehåller regler om förvaltningsformer, bokföring och årsredovisning, revision, tvångslikvidation och skadestånd, ändring av stiftelseförordnande och tillsyn. Lagen skiljer mellan två typer av förvaltning, nämligen egen förvaltning och anknuten förvaltning. Om åtagandet att förvalta stiftelsens egendom i enlighet med stiftelseförordnandet gjorts av en eller flera fysiska personer föreligger egen förvaltning och dessa personer utgör då stiftelsens styrelse. Om en juridisk person åtagit sig att förvalta stiftelsen föreligger anknuten förvaltning. Uppsala-centret har egen förvaltning. Det betyder att det är centrets styrelse, inte den svenska staten, som har ansvaret för att se till att föreskrifterna i stiftelseförordnandet följs vid förvaltningen av stiftelsens angelägenheter. Styrelsen skall enligt stiftelselagen även se till att stiftelsens förmögenhet är placerad på ett godtagbart sätt och att regler om redovisning, revision, registrering m.m. följs.

Enligt 6 kap. stiftelselagen får föreskrifter i ett stiftelseförordnande ändras eller upphävas endast om sådana ändrade förhållanden inträtt att den aktuella föreskriften på grund härav inte längre kan följas eller har blivit uppenbart onyttig eller uppenbart strider mot stiftarens avsikt. Ett beslut om ändring av ett stiftelseförordnande kräver tillstånd (permutation) av Kammarkollegiet. Kollegiet är mycket restriktivt med att ge tillstånd till ändringar. Ett tillägg till stiftelselagen gjordes dock år 1996 med innebörden att i fråga om stiftelser som har bildats av staten, regeringen kan besluta om ändringar av föreskrifterna i ett stiftelseförordnande, dock inte vad gäller ändamålet med stiftelsen.

En stiftelse består så länge förmögenheten finns i behåll eller det finns utsikter att medel kan komma att stå till stiftelsen förfogande för att tillgodose ändamålet. Detta gäller även i fråga om stiftelser som bildats av staten. Om en stiftelse har tillgångar kan regeringen således inte besluta att avveckla stiftelsen eller överföra förmögenheten till annan verksamhetsform.

Även en anslagsstiftelse är en självständig juridisk person och den äger själv sin förmögenhet. Nya anslagsstiftelser kan dock inte längre bildas, eftersom de inte är stiftelser i stiftelselagens mening. Enligt lagen (1994:1221) om införande av stiftelselagen får de anslagsstiftelser som fanns den 1 januari 1996 fortsätta sin verksamhet. De betraktas som stiftelser trots att de inte uppfyller varaktighetsrekvisitet.

Då det gäller stiftelser brukar man tala om en stiftelses verksamhetsföremål, dvs. på vilket sätt som ändamålet med stiftelsen skall kunna fullgöras. Vanligen är verksamhetsföremålet att stiftelsen skall förvalta ett donerat kapital och dela ut medel från avkastningen till stiftelsens destinatarer. Verksamhetsföremålet kan även vara att bedriva näringsverksamhet eller att förvalta de medel som stiftaren årligen anslår. I det sistnämnda fallet talar man om en s.k. anslagsstiftelse. Särskilt under 1970-talet var det vanligt att statliga verksamheter kom att bedrivas i form av anslagsstiftelser. Mot bakgrund av att statsmakterna skurit ned anslagen eller inte höjt dem i takt med kostnadsutvecklingen har många anslagsstiftelser sökt att finna andra intäkter. Vanligen finns det inga bestämmelser i stiftelseförordnandet om vare sig rätten att bedriva näringsverksamhet eller hur eventuell prissättning skall ske.

Enligt stiftelselagen är stiftelser som bedriver näringsverksamhet skyldiga att tillämpa bokföringslagen. De skall även – oberoende av förmögenhetens storlek – vara registrerade och arten av näringsverksamheten skall framgå av registreringsbeviset. I en avhandling¹ om näringsdrivande stiftelser konstateras att stiftelserätten och andra rättsregler innehåller få begränsningar i stiftarens möjligheter att välja och utforma stiftelsens ändamål. Detta innebär att stiftaren mycket väl kan bestämma att stiftelsen skall bedriva näringsverksamhet och att stiftelsen skall ha ett direkt syfte att uppnå vinst. Rättsläget är däremot mer oklart i de fall styrelsen beslutar om att stiftelsen skall bedriva näringsverksamhet utan att detta framgår av förordnandet. I de fall det föreligger ett naturligt samband mellan stiftelsens syfte och näringsverksamheten är enligt avhandlingen svensk stiftelserätt och praxis, liksom den i övriga länder, synner-

¹ *Näringsdrivande stiftelser*, Katarina Olsson, N&S förlag, 1996.

ligen tolerant. En stiftelse som har till ändamål att främja en tennisklubbs verksamhet kan således inte diskvalificeras om den driver kioskverksamhet för att få in pengar som kan användas för att understödja tennisklubbens verksamhet. På samma sätt förhåller det sig med museistiftelser som ofta driver en souveniraffär eller ett kafé i anslutning till museiverksamheten. Sådan näringsverksamhet anses ligga nära stiftelsens ändamål.

I avhandlingen hävdas även att verksamhet som i och för sig ligger utanför ändamålet för en stiftelse, men som på ett eller annat sätt kan gynna ändamålet kan accepteras som en ändamålsenlig förvaltning och godtagbar placering. All verksamhet i stiftelsen måste dock ske mot bakgrund av ändamålet. Om placeringsföreskrifter helt saknas har styrelsen att bedöma om näringsverksamheten är att anse som en godtagbar placering av stiftelsens förmögenhet enligt 2 kap. 4§ stiftelselagen. Enligt avhandlingen krävs det inget "naturligt" samband mellan ändamål och näringsverksamhet. All verksamhet som inte är ändamålsfrämmande tillåts i princip och styrelsen har en förhållandevis stor frihet inom ramen för sitt uppdrag.

Myndighet

När Uppsala-centret bildades betraktades det i praktiken som en myndighet. För statliga myndigheter finns ett omfattande regelverk. Syftet med reglerna är att skapa en garanti för att en myndighets verksamhet i fråga om rättssäkerhet och effektivitet uppfyller vissa minimikrav samt att den kan styras av regering och riksdag. Enligt regeringsformen (11 kap. 6§) lyder en statlig myndighet under regeringen. Regeringen kan således ge direktiv och direkta order till en myndighet, förutsatt att ärendet hos myndigheten inte rör myndighetsutövning eller tillämpning av lag. Någon sådan direktivrätt finns inte gentemot stiftelser och andra privaträttsliga organisationer.

För statliga myndigheter finns ett 100-tal ekonomi-administrativa författningar. I dessa regleras bl.a. hur de medel som ställs till myndigheternas förfogande får disponeras. Enligt regeringsformen (9 kap. 2§) får statens medel inte användas på annat sätt än

riksdagen beslutat. Myndigheterna skall enligt reglerna i förordningen om årsredovisning och anslagsförordningen redovisa hur medlen använts. Riksrevisionsverket granskar myndigheternas redovisning. Även privaträttsliga organ kan få statlig finansiering, men de omfattas då inte av det statliga regelverket och de är inte redovisningsskyldiga gentemot staten, såvida inte som villkor för bidrag har ställts vissa krav på redovisning och revision. Vanligtvis gäller dock att en privaträttslig organisation, som får anslag över statsbudgeten, lägger samman detta med sina övriga intäkter och använder hela beloppet för den samlade verksamheten. Till skillnad från vad som gäller för myndigheter går det då inte att av redovisningen utläsa exakt vilka aktiviteter som finansierats med statliga medel.

De medel som en myndighet disponerar skall vara insatta på statens checkräkning i Riksbanken. Myndigheterna får inte använda sina anslag för investeringar, utan dessa skall enligt kapitalförsörjningsförordningen finansieras genom lån i Riksgäldskontoret. Privaträttsliga organisationer får mera fritt placera sina medel och de får ta upp lån på den öppna marknaden.

För statliga myndigheter gäller att de enligt avgiftsförordningen (1992:191) endast får ta ut avgifter för varor och tjänster som de tillhandahåller om det följer av en lag eller en förordning eller av särskilt beslut av regeringen. Om inte annat föreskrivits skall en myndighet tillämpa självkostnadsprincipen. Privaträttsliga organisationer får tillämpa en marknadsmässig prissättning.

För statliga myndigheter gäller offentlighetsprincipen. Offentlighetsprincipen är endast tillämplig i privaträttsliga organisationer om dessa finns uppräknade i en bilaga till sekretesslagen. Uppsala-stiftelsen är inte upptagen i denna förteckning.

Aktiebolag

Uppsala-centret lever huvudsakligen på intäkter från försäljning. Regelsystemet för aktiebolagsformen är särskilt anpassat för en kommersiell verksamhet som bedrivs med en viss grad av risktagande. I aktiebolagslagen (1975:1385) återfinns bl.a. regler om

beslutsformer, ansvarsfördelning, insyn och kontroll. Samtidigt är aktiebolagsformen flexibel. En aktieägare kan i princip när som helst lämna sitt engagemang genom att avyttra sina aktier. Det finns heller inga begränsningar i aktiebolagslagen vad gäller vilken typ av verksamhet som kan bedrivas i ett aktiebolag, dvs. även annan verksamhet än näringsverksamhet kan bedrivas där. Ett aktiebolag behöver inte heller ha som syfte att skapa vinst åt sina aktieägare.

Ideella föreningar

Uppsala-centret fungerar till stor del som ett samverkansorgan för de länder som deltar i programmet. Ideell förening kan användas i sådana fall där det hos en större krets finns intresse för en uppgift. Det saknas en lagstiftning för ideella föreningar, men det finns vissa generella principer för verksamhetsformen. Den är t.ex. ganska utförligt behandlad i den juridiska litteraturen. En rikhaltig praxis finns också på området. Ideella föreningar omfattas av skattelagstiftningen samt av redovisningslagstiftningen i de fall de bedriver näringsverksamhet.

WHO Collaborating Centre

Ett WHO Collaborating Centre utgör normalt en del av en myndighet eller en institution som skrivit ett samarbetsavtal med Världshälsoorganisationen och åtagit sig att för dess räkning utföra vissa uppgifter. Således är t.ex. institutionen för klinisk farmakologi vid Karolinska Institutet i Huddinge ett WHO Collaborating Centre för forskning om läkemedelsanvändning och institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap vid Uppsala Universitet ett WHO Collaborating Centre för den nordiska delen av den internationella klassificeringen av sjukdomar (ICD).

Ett WHO Collaborating Centre är dock ingen verksamhetsform i associationsrättslig mening, utan det omfattas av samma regelsystem som gäller för huvudmannen. Om t.ex. ett WHO Collabora-

ting Centre utgör en del av en institution vid ett universitet, så omfattas verksamheten av de regler som gäller för myndigheter.

När biverkningsrapporteringen överfördes till Uppsala hade det varit fullt tänkbart att Socialstyrelsen varit värdmyndighet för programmet och att någon särskild stiftelse med en ansvarig styrelse aldrig bildats. Av de kontakter utredningen haft med WHO har framgått att den svenska stiftelsens formella självständighet inte stått helt klar för Världshälsoorganisationen. Att det i formell mening inte heller är helt klart vem som äger biverkningsregistret samt att samtliga tillgångar skall tillfalla svenska staten om stiftelsen upphör har inte heller tidigare varit känt.

Som påpekats görs nu en översyn av alla WHO Collaborating Centres. Resultaten av denna beräknas föreligga under hösten.

Verksamhetsformen för Uppsala-centret

Enligt 1978 års avtal gäller att Uppsala-centret är ett WHO Collaborating Centre vid Socialstyrelsens läkemedelsavdelning i Uppsala och att WHO skall besluta om policy och ta det ta det fulla samordningsansvaret för programmet. Från svensk sida har centret länge uppfattats som en egen myndighet om än organisatoriskt kopplad till först till Socialstyrelsen och därefter till Läkemedelsverket. Under första hälften av 1990-talet klargjordes emellertid genom olika beslut att det statliga ekonomi-administrativa regelverket inte gäller för anslagsstiftelser och andra privaträttsliga organ som får årliga anslag över statsbudgeten. Det var dock först genom stiftelselagens tillkomst år 1994 som det blev klarlagt att anslagsstiftelser inte i något avseende skall betraktas som en del av den juridiska personen staten. I ett styrelseprotokoll från år 1994 angavs således att statsmakterna beslutat att Uppsala-centret inte längre skall vara en myndighet, utan en stiftelse. I formell mening var detta felaktigt. Centret har alltid varit en stiftelse, men de berörda parterna har inte varit medvetna om de formella regler som gäller för denna verksamhetsform.

Läkemedelsverket skötte till och med budgetåret 1997 stiftelsens ekonomiadministration. Centret var fram till år 1994 anslutet till det statliga redovisningssystemet, vilket betydde att stiftelsens tillgångar fanns på statens checkräkning exkl. de medel från försäljningen som fonderats och placerats på ett räntebärande bankkonto. I stadgarna föreskrevs vidare att centret i likhet med de statliga myndigheterna skulle lämna en anslagsframställning den 1 september varje år och att den statliga bokföringsförordningen (1979:1212) skulle tillämpas. Riksrevisionsverket svarade även för revisionen i samband med att verket granskade Läkemedelsverkets räkenskaper.

Till följd av stiftelselagens ikraftträdande ändrades i juni 1996 stadgarna för Uppsala-centret. Ändringarna innebar att stiftelsen från och med den första januari 1997 övergick från brutet räkenskapsår (juli – juni) till kalenderår och att anslagsframställningen ersattes av en ansökan om bidrag. För bokföring, årsredovisning och revision gäller reglerna i stiftelselagen. Det innebär bl.a. att räkenskaperna skall avslutas med balans- och resultaträkning på liknande sätt som för aktiebolag och att räkenskaperna skall granskas av en auktoriserad eller godkänd revisor.

Som framgått ovan bedriver Uppsala-centret en omfattande näringsverksamhet. Vare sig i avtalet mellan svenska staten och WHO eller i stadgarna finns det några föreskrifter om näringsverksamhet. Det finns inte heller några regler om hur stiftelsens förmögenhet skall vara placerad.

Som nämnts kan regeringen inte ge direktiv till styrelsen om hur stiftelsen skall förvaltas. Att styra via statsbidragen har också blivit allt mindre verkningsfullt i takt med att dessa minskat i betydelse. Regeringen utser visserligen styrelsen, men enligt nu gällande stadgar sitter ledamöterna i tre år och de torde inte kunna entledigas.

De problem utredningen kunnat identifiera med den nuvarande verksamhetsformen – stiftelse – härrör främst från de oklarheter som gäller mellan svenska staten, stiftelsen och WHO och dessa är framförallt en följd av det avtal som föregick stiftelsens bildande. Verksamhetsformen förefaller i övrigt väl anpassad till det arbete som bedrivs och som främst består i att driva ett program med ett

stort antal länder som deltagare. För programmets fortbestånd är det viktigt att biverkningsregistret handhas av en välrenommerad, oberoende instans som kan hantera de uppgifter av känslig natur som medlemsländerna sänder in. Om något tvivel skulle uppstå härvidlag skulle själva grunden för hela registerverksamheten rubbas. En självklar utgångspunkt i övervägandena kring verksamhetsformen måste också vara att även om arbetet lokalmässigt är förlagt till Sverige och garantier måste skapas för att svensk lag kan upprätthållas så har Sverige härutöver ingen särställning i programmet.

Om Uppsala-stiftelsen skulle omvandlas till en myndighet skulle resultatstyrningsmodellen kunna tillämpas och statsmakterna skulle få en bättre kontroll över verksamheten och därmed möjlighet att se till att avtalet mellan WHO och svenska staten följs. Administrationskostnaderna skulle sannolikt öka samtidigt som intäkterna – om självkostnadsprissättning tillämpas – skulle minska. Mot myndighetsformen talar dock att driften av WHO:s biverkningsprogram inte kan sägas vara en svensk förvaltningsuppgift. Riksdag och regering skulle ha mycket små möjligheter att påverka verksamhetens inriktning. För flera deltagande länder skulle det också kunna framstå som mindre naturligt att lämna sina biverkningsdata till en svensk myndighet med de regler om offentlighet m.m. som skulle följa. Sådana övervägande förefaller också ha spelat en roll när man på 1970-talet valde att inte helt inlemma verksamheten i Socialstyrelsens läkemedelsavdelning.

Om Uppsala-centret i stället skulle omvandlas till ett aktiebolag skulle den kommersiella verksamheten kunna utvecklas. Huvudsyftet med verksamheten har dock aldrig varit av kommersiell natur. De nationella myndigheter som deltar i WHO-programmet skulle sannolikt inte heller vara benägna att leverera data till ett kommersiellt företag. Om centret skulle göra en vinst i sin verksamhet, skulle statlig inkomstskatt behöva betalas.

En fördel med att omvandla Uppsala-centret till en förening vore att de deltagande nationella centra skulle få ett mera direkt inflytande och därmed större engagemang i verksamheten. Kretsen medlemmar skulle även kunna vidgas. En nackdel skulle dock vara att det skulle vara svårt att få alla länder att betala medlemsavgift,

även om denna skulle kunna vara relativt liten. Kopplingen till WHO och denna organisations särskilda ansvar för hälsofrågorna i utvecklingsländerna, inklusive de länder som idag inte deltar i programmet skulle gå också förlorad. WHO torde heller inte ha något intresse av att det vid sidan av världshälsoorganisationen byggs upp en delvis konkurrerande organisation för övervakning av läkemedelsbiverkningar.

Överväganden och förslag

Allmän bedömning

Utredningen har inhämtat synpunkter på verksamheten hos företrädare för WHO, ett urval deltagande nationella myndigheter, EG-kommissionen, EMEA och ett antal läkemedelsföretag. Den samlade bilden är positiv och det finns klara önskemål om att arbetet skall drivas vidare.

Allt fler länder har också anslutit sig till WHO-programmet för internationell övervakning av läkemedelsbiverkningar. Medan endast tio industriländer inledningsvis var medlemmar deltar 63 länder (inkl. nio associerade medlemmar) våren 1999. Dessa länder omfattar ca 95 procent av världens befolkning. Programmet är således idag i hög grad globalt även om antalet rapporter från vissa länder är synnerligen begränsat och kvaliteten på rapporterna mycket ojämn.

Utredningen har inte haft att bedöma det program för biverkningsrapportering som ligger till grund för arbetet. Som närmare utvecklas i det följande anser vi dock att verksamheten med utgångspunkt från det givna programmet i stort har en lämplig inriktning och att de uppgifter som centret har enligt 1978 års avtal och stiftelsen stadgar inte behöver ändras.

När verksamheten år 1978 fördes över till Sverige gavs finansiella förutsättningar för att bedriva arbetet såsom det utförts i Genève, men däremot inte för alla de aktiviteter som återfanns i avtalet mellan WHO och svenska staten. Anslaget har därefter

minskat i reala termer. Genom att framgångsrikt utveckla en kommersiell verksamhet har dock centret engagerat sig i samtliga de verksamhetsgrenar som angavs i 1978 års avtal med undantag för insamling av publikationer om biverkningar. Mot bakgrund av att inga principiella invändningar kan resas mot försäljningsverksamheten ser utredningen detta som i hög grad positivt.

Den ursprungliga idén med programmet, att man genom att lägga samman de nationella biverkningsrapporterna automatisk skulle kunna generera signaler, har visserligen inte kunnat förverkligas, men de nationella myndigheterna använder sig ofta av WHO-databasen då de bedömer och analyserar sina biverkningsrapporter. Läkemedelsföretagen, som inledningsvis inte sågs som intressenter, har mindre nytta av databasen, eftersom de inte har tillgång till hela materialet och inte på ett enkelt sätt kan identifiera och jämföra rapporterna i denna databas med sin egna information. Många läkemedelsföretag köper dock de register och andra publikationer som kommit att bli en biprodukt av databasen och de beställer vidare sökningar i denna.

Då den automatiska signalgenereringen inte befunnits ge helt tillförlitliga resultat har centret utvecklat en kompletterande datormodell för att identifiera nya biverkningar och byggt upp en expertpanel som bistår med kvalificerade medicinsk-farmakologiska bedömningar av biverkningssamband. Utredningen anser att detta arbete bör drivas vidare och att kvalitetskontroll av data är en alltmer central fråga som skulle gagnas av ett närmare samarbete med andra institutioner som bedriver analys och forskning. Vår bedömning är också att centret inte i tillräcklig grad kunnat dra fördelar av den miljö som Uppsalaregionen erbjuder.

Centrets ansträngningar att hålla nära kontakt med de rapporterande läkemedelsverken runt om i världen har förbättrat kvalitén i rapporteringen och de ansträngningar som gjorts för att öka tillgängligheten i det insamlade materialet har varit av stort värde.

Även om verksamheten således har varit framgångsrik ser vi vissa problem vad gäller styrningen och administrationen. Vi ser dock inga fördelar med att ändra stiftelseformen. Att omvandla centret till en myndighet, aktiebolag eller en ideell förening skulle

inte vara förenat med några uppenbara fördelar och dessutom med hänsyn till gällande stiftelselag vara tekniskt svårt. Styrelsen för stiftelsen bör dock breddas så att den speglar WHO-programmets internationella inriktning. Detta kräver en stadgeändring. Vidare bör avtalet mellan WHO och svenska staten sägas upp eftersom det på flera punkter är föråldrat och inte helt kongruent med stadgarna. Strävan bör vara att ett nytt avtal bättre anknyter till stiftelseformen och vad som normalt gäller för ett WHO Collaborating Centre.

Verksamhetens inriktning och omfattning

Förslag: Det kommer även i framtiden att finnas ett behov av en global biverkningsdatabas. Verksamhet vid Uppsala-centret har en tillräcklig flexibilitet och i stort en lämplig inriktning. För att centret skall kunna försvara sin plats bland andra biverkningsdatabaser är det dock angeläget att intensifiera arbetet med en kvalitativ biverkningsanalys.

Sedan WHO-programmet för internationell övervakning av läkemedel påbörjades har det skett betydande förändringar av läkemedelskontrollen. Kraven för att få sälja nya läkemedel har skärpts även om tillståndsprövningen inte kan göras så fullständig att risken för oväntade, allvarliga biverkningar helt elimineras. Det kommer därför även i framtiden att finnas ett behov av att övervaka läkemedel och den alltmer internationaliserade läkemedelsmarknaden understryker behovet av en global databas.

Spontanrapporteringen, som bildar utgångspunkten för arbetet, täcker alla typer av biverkningar, läkemedel och patienter. Den är också en relativt okomplicerad och billig metod som under över-skådlig tid bedöms ge grunden för läkemedelsövervakningen på nationell och internationell nivå. Man kan även förutse att rapporteringen kommer att förbättras. Genom att patientjournaler och förskrivningar av läkemedel i ökad utsträckning datoriseras blir det enklare för läkarna att upprätta biverkningsrapporter i ett standardiserat format. Detta kan i sin tur leda till att myndigheterna får in

fler rapporter, att rapporteringen sker snabbare och att kostnaderna för att driva såväl de nationella som de internationella databaserna blir lägre.

Att lägga spontanrapporteringen till grund för en bedömning av biverkningssamband innebär dock vissa risker eftersom bedömningsgrunder för orsakssamband skiljer sig åt, rapporteringsfrekvensen är oklar och data om läkemedelsanvändningen saknas. Flera nationella myndigheter följer därför upp spontanrapporteringen med mer kvalificerade undersökningar. Detta har dels bidragit till att de data som rapporteras in till den internationella databasen håller en högre kvalitet men också till att mer och mer av den "early warning" funktion WHO-databasen skulle fylla numera täcks av de nationella myndigheterna.

Även läkemedelsföretagen har databaser, men även om de innehåller uppgifter från alla geografiska områden omfattar de endast företagets egna läkemedel och de är inte tillgängliga för läkemedelsverk och forskning. Inom EU pågår uppbyggnaden av en gemensam biverkningsdatabas kallad EudraWatch. Denna kommer sannolikt bli överlägsen WHO-databasen i vissa stycken eftersom inleveransen av data kommer att ske snabbare och på ett mera likformigt sätt. WHO-databasen kommer dock att omfatta fler läkemedel än EudraWatch och rapporter från ett större antal länder. För att upptäcka sällsynta biverkningar, för att göra jämförande studier och för övervakning av läkemedel mot tropiska sjukdomar och andra läkemedel som inte används industriländerna kan WHO-databasen därför även fortsättningsvis fylla en viktig funktion. WHO materialet också är tillgängligt för ett större antal länder och det innehåller material som samlats in under en lång följd av år.

Vi anser att centret på ett konstruktivt sätt bidragit till att göra biverkningsdata mer tillgängliga. Att inom ramen för programmet, liksom inom WHO:s läkemedelskluster, intensifiera ansträngningarna för att kunna medge fri tillgång till data är angeläget. Det är ett arbete som inte bara handlar om informationspolicy utan även om tekniska lösningar och utformning av sökprogram som är enkla att använda.

Det finns samtidigt vissa faktorer som måste ägnas stor uppmärksamhet i framtiden. Att ett stort antal länder och företag enats om en annan terminologi för rapportering av biverkningar än den som utvecklats inom WHO ser utredningen som ett problem som kan få både ekonomiska och verksamhetsmässiga konsekvenser för centret. Det är angeläget att inrikta ansträngningarna på att alla rapportering kan göras på ett enhetligt sätt. Även här har både centret och WHO ett ansvar.

På lång sikt är det möjligt att datorprogram och sökmotorer utvecklas som medger fri sökning direkt i de nationella myndigheternas databaser, utan att man först ställer samman dem i en gemensam databas. Även om en sådan teknisk utveckling skulle kunna minska behovet av WHO-databasen är det utredningens mening att fortsatt harmonisering och kvalitativ uppföljning av biverkningsrapporter samt stöd till nationella centra kommer att förbli viktiga uppgifter.

Med hänsyn till de nya och ofta mer aktuella databaser som byggs upp i olika andra sammanhang förefaller det samtidigt som om ökade ansträngningar borde inriktas på att definiera WHO-databasens och biverkningsprogrammets styrkor och svagheter för att därefter kunna göra en rimlig prioritering av arbetet. Utredningen menar att ökad vikt bör läggas på ett kvalificerat analysarbete av de stora datamängder som samlas in och att de möjligheter till internationella jämförelser som registret medger borde kunna utnyttjas i större utsträckning än vad som idag sker.

De kurser som Uppsala-centret under senare år har anordnat och årsmötena med deltagande nationella centra har bidragit till en viktig kvalitetshöjning i rapporteringen och till en kompetensutveckling bland de deltagande myndigheterna. I vissa länder är dock rapporteringsfrekvensen fortfarande låg och fortsatta insatser behövs för att förbättra rapporteringen kvantitativt och kvalitativt. Vi anser att Uppsala-centret har en viktig funktion att fylla då det gäller att förmedla kunskaper om hur biverkningsrapporteringen kan utvecklas och en rationell användning av läkemedel främjas. Särskilt i utvecklingsländerna finns det ett behov av rådgivning och stöd till en

förbättrad läkemedels- och biverkningsövervakning. Ett intensifierat samarbete med WHO bör eftersträvas inom detta område.

Att driva WHO-databasen är den viktigaste aktiviteten vid Uppsala-centret. Då det gäller att identifiera nya biverkningar kan konstateras att huvuddelen av signalgenereringen sker vid nationella läkemedelsmyndigheter och globala läkemedelsföretag, om än ofta med utnyttjande av information från WHO-databasen. Kritik har framförts från vissa nationella centra att Uppsala-centrets signalmeddelandena håller ojämn kvalitet och att de sällan tillför dem ny kunskap. Detta kan till en del förklaras av att centrets egna resurser för analys är små och den medverkan från experter som utvecklats under senare år sker frivilligt och helt utan ersättning. Det förefaller inte heller finnas några klara riktlinjer för valet av experter. Det förtjänar dock att framhållas att den systematiska screening av biverkningsrapporter som görs samt experternas granskningsarbete utgör ett väsentligt komplement till läkemedelsmyndigheternas och läkemedelsföretagens arbete. De möjligheter som den nya tekniken med neurala nätverk medger bedöms kunna ge ett än mer relevant underlag för experternas granskning. Centret har även inlett ett samarbete med Adis Press och IMS International för att förse experterna med information från litteratursökningar och data om läkemedelskonsumtion.

Vår bedömning är därför att centrets signalmeddelanden även i framtiden bör kunna utgöra ett värdefullt bidrag till den globala övervakningen av läkemedel. Det finns dock ett behov av att utveckla verksamheten. Det är önskvärt att den nuvarande expertmedverkan ytterligare förstärks, att kvalitetskontrollen uppmärksammas mer och att en kontinuerlig uppföljning sker av meddelandenas relevans och användning.

Uppsala-centrets arbete med neurala nätverk har rönt stor uppmärksamhet. Vi anser att det är angeläget att FoU-verksamheten kan fortsätta och ges en bredare inriktning. Det finns t.ex. behov av att göra jämförelser av biverkningsmönster samt system för biverkningsrapportering och övervakning i olika länder. Vidare finns det behov av att utveckla metoder för signalgenerering och nytto-riskbedömningar samt att studera vilka metoder som är effektivast för att

följa upp olika typer av signaler. Med de begränsade resurser som står till centrets förfogande skulle detta kunna underlättas genom ett närmare samarbete med relevanta universitet och högskolor.

Centrets ledning har i olika sammanhang fört fram tanken på att bredda verksamheten till att omfatta t.ex. giftinformation och övervakning av veterinära läkemedel och medicinsk-tekniska produkter. Bland intressenterna finns det dock enligt vad vi erfarit inte något mer uttalat stöd för detta och det torde inte heller vara förenligt med 1978 års avtal och stiftelsens stadgar. Det förtjänar samtidigt att påpekas att stiftelseformen till trots så har verksamheten kunnat utvecklas högst betydligt under de trettio år den bedrivits i Sverige, något som kan fortsätta i den mån en lämplig finansiering kan finnas.

Det torde dock vara svårt att idag identifiera något område där centret inte är aktivt och inom vilket en verksamhet oundgängligen måste bedrivas för att fullfölja en modern biverkningsrapportering. Utredningen menar därför att verksamheten har en i princip lämplig inriktning och att det bör ankomma på styrelsen att bedöma om det i framtiden är nödvändigt att engagera sig i fler eller färre aktiviteter för att fullfölja stiftelsens uppgifter. Att inleda någon verksamhet som inte har ett direkt eller indirekt samband med WHO-programmet för biverkningsrapportering är dock inte möjligt.

Att bedöma hur verksamheten mer i detalj bör utformas och vilken omfattning de olika aktiviteterna bör ha, har inte ingått i utredningsuppdraget, utan ankommer snarast på styrelsen.

Finansiering

Förslag: Det är både möjligt och lämpligt att finansiera verksamheten genom försäljningsintäkter. Det särskilda statsbidraget till Uppsala-centret bör avvecklas.

Försäljningsverksamheten

Enligt direktiven skall utredningen bedöma i vilken utsträckning försäljningsverksamheten är möjlig respektive önskvärd att utveckla. Försäljningsverksamheten regleras inte i 1978 års avtal.

Vi har tidigare redogjort för rättsläget vad gäller stiftelsers möjligheter att bedriva näringsverksamhet och härvid konstaterat det inte finns några legala hinder mot att en stiftelse tar betalt för de produkter och tjänster som den säljer, i varje fall inte så länge det finns ett "naturligt" samband mellan näringsverksamheten och stiftelsens ändamål. De publikationer som säljs och de sökningar som görs på uppdrag av läkemedelsföretag har ett mycket nära samband med stiftelsens ändamål. Kostnaderna för försäljningen är dessutom små jämfört med de intäkter som genereras, varför ett betydande överskott erhålls som kan användas för de ändamål som centret enligt avtalet skall verka för. Den näringsverksamhet som centret bedriver är inte riskfylld eller spekulativ, utan kan betraktas som en säker förvaltning av stiftelsens tillgångar.

Om försäljningen avser produkter som Drug Dictionary och WHO-ART, som utvecklats som delar av WHO-programmet, anser vi inte att det finns något legalt hinder för denna. Inte heller finns det några hinder för att ta betalt för sökningar i databasen och andra specialtjänster. Utredningen ser heller inga hinder mot den prissättningspolicy som etablerats och som innebär att olika kunder får betala olika pris för samma tjänst.

Enligt utredningens bedömning kommer det även i framtiden finnas en efterfrågan på Drug Dictionary som svarar för de huvudsakliga försäljningsintäkterna. Således räknar EMEA med att utnyttja Drug Dictionary i uppbyggnaden av sin databas. För WHO-ART är framtiden mera oviss och det förefaller sannolikt att det så småningom helt kommer att ha ersatts av MedDRA. Detta intäktsbortfall bör kunna uppvägas av en komplettering av Drug Dictionary med uppgifter om dosering, program för översättning av biverkningstermer m.m.

Nästa fråga är om det är lämpligt att centret finansierar sin verksamhet genom försäljningsintäkter. Vi kan här konstatera att inte något av de företag eller de myndigheter utredningen samtalat

med haft något att erinra mot att produkter som Drug Dictionary och WHO-ART säljs. Försäljningsverksamheten strider inte heller mot WHO:s nuvarande policy eller mot något svenskt regelsystem. Det förefaller inte heller vara ett realistiskt alternativ att svenska staten eller WHO eller dessa två intressenter, som förutsätts i avtalet, tillsammans finansierar hela verksamheten.

En alternativ finansiering vore att de deltagande myndigheterna betalade avgifter till Uppsala-centret. Då dessa i allt högre grad finansieras genom avgifter från de företag som säljer läkemedel skulle dock även ett sådant alternativ i slutänden innebära att läkemedelsindustrin svarade för finansieringen. Det förtjänar i sammanhanget att påpekas att EMEA till stor del finansieras med avgifter från läkemedelsföretagen även om vissa delar av EMEA:s verksamhet, bl.a. biverkningskontrollen, snarast ansetts vara av myndighetskaraktär och därför betalas via EU:s budget. Eftersom kan bli svårt att konstruera ett avgiftssystem som alla deltagande länder kan godta och det även kan vara administrativt besvärligt att driva in avgifterna, anser utredningen dock att den nuvarande finansieringen är att föredra. Den breddning av kontaktnätet som kundkontakter gett ser utredningen vidare som en tillgång för verksamheten.

Skulle det emellertid i framtiden uppstå en situation där försäljningsintäkterna inte längre täcker den nödvändiga verksamheten kan ett avgiftssystem diskuteras. De läkemedelsverk utredningen haft överläggningar med ställer sig heller inte helt avvisande till en sådan lösning. För närvarande bedömer dock utredningen att centrets verksamhet helt kan finansieras med försäljningsintäkter.

Behovet av statsbidrag

Svenska staten har under drygt 20 års tid bidragit till att finansiera centrets verksamhet. När avtalet mellan WHO och svenska staten slöts var avsikten att även andra länder genom sina bidrag till WHO indirekt skulle medverka. Så blev dock inte fallet.

Statsbidraget har successivt kommit att utgöra en allt mindre del av intäkterna och för budgetåret 1999 beräknas det komma att uppgå till endast 7 procent av dessa. Såväl basverksamheten som

expansionen av verksamheten finansieras således idag genom försäljningsintäkter.

Det statliga stödet ges idag utan att statsmakterna närmare anger vad medlen skall användas till och utan krav på återrapportering. För närvarande går det inte att av centrets årsredovisning utläsa vilka aktiviteter som har finansierats med det statliga bidraget. Att skärpa kraven på styrning och kontroll anser vi dock med hänsyn till bidragets ringa storlek (1,5 Mkr. år 1999) inte vara motiverat.

Det statsbidrag som verksamheten erhållit var nödvändigt under ett uppbyggnadsskede och en förutsättning för att de produkter som idag säljs skulle kunna utvecklas. Förhållandena idag är dock radikalt annorlunda och det enda motiv utredningen kunnat finna för att fortsatt statsbidrag skulle kunna utgå är vad som sägs i avtalet med WHO. Med hänsyn till att WHO aldrig uppfyllt sina finansiella åtagande och att biverkningsprogrammet är självfinansierande ser dock utredningen inte detta som något tungt vägande skäl. 1978 års avtal är också i andra avseenden förlegat, en uppfattning utredningen delar med WHO. Mot denna bakgrund anser vi att det inte längre finns några skäl till ett särskilt statsbidrag.

I detta sammanhang bör dock risken för att centret inte skulle kunna bedriva verksamheten på 1977 års nivå, som svenska staten i avtalet med WHO åtagit sig att finansiera, beaktas. Enligt utredningens bedömning utgör merparten av det arbete som idag bedrivs vid centret sådant som ligger utöver 1977 års verksamhetsnivå. Å andra sidan menar vi att dagens verksamhet i stort är lämpligt dimensionerad och att WHO programmet kräver insatser inom praktiskt taget alla de områden som beskrivs i 1978 års avtal. Skulle centret råka i finansiella svårigheter kommer det därför, med vår bedömning, bli aktuellt att söka kompletterande intäkter på ett långt tidigare stadium än när basverksamheten med registret är i fara. Att söka finansiera verksamheten med deltagaravgifter skulle då ligga nära tillhands. Att i ett sådant läge avskilja en viss verksamhet för en uteslutande svensk finansiering förefaller inte logiskt.

Detta resonemang utesluter dock inte att skattemedel skulle kunna komma verksamheten tillgodo redan idag. De bör i sådana

fall dock inte lämnas som ett allmänt organisationsstöd, utan ges i form av bidrag via forskningsråd och andra forskningsfinansiärer till specifika projekt. Denna möjlighet att söka forskningsstöd är självfallet inte begränsad till svenska medel.

Verksamhetsform

Förslag: Stiftelseformen bör bibehållas.

Uppsala-centret är idag en stiftelse. Som bl.a. WHO har påpekat i samtal med utredningen är det viktigt att centret förblir oberoende, något som anses särskilt angeläget med hänsyn till arten av den information som bearbetas. En stiftelse har ingen ägare och är härigenom den mest oberoende verksamhetsformen.

Vi har dock övervägt alternativa verksamhetsformer, men kommit fram till att vare sig myndighet, aktiebolag eller ideell förening vore att föredra. Mot myndighetsformen talar främst att det inte är en självklar svensk förvaltningsuppgift att svara för driften av ett WHO-program vars inriktning och omfattning regering och riksdag har mycket små möjligheter att påverka. Till detta kommer att finansieringen skulle påverkas negativt om de normala, statliga principerna för prissättning skulle tillämpas. Detta skulle utan tvivel vara till förfång för verksamheten. Mot aktiebolagsformen talar främst att denna verksamhetsform sannolikt inte skulle godtas av medverkande nationella myndigheter, men också de skatteregler som skulle komma att gälla. Mot föreningsformen talar bl.a. att det är förenat med kostnader administrera en förening. Skulle föreningsformen väljas framstår det vidare som mest praktiskt att låta WHO svara för uppgiften i stället att bygga upp en särskild organisation för att driva WHO-programmet.

Även stiftelseformen har dock nackdelar. En stiftelses ändamål går inte att ändra och statsmakterna har vidare fastslagit att statlig verksamhet i princip inte bör bedrivas i stiftelseform. Som utvecklats i det föregående anser vi dock att Uppsala-stiftelsen har en viss flexibilitet redan i dagsläget och det har heller inte framkommit

några önskemål om att ge verksamheten en förändrad inriktning. Om statsbidraget avvecklas enligt vårt förslag kommer vidare den principiella invändning mot stiftelseformen enligt 1994 års beslut om former för statlig verksamhet inte längre att vara relevant.

Härutöver finns det en formell aspekt som måste vägs in i bedömningen. Enligt praxis består en stiftelse så länge den har ett eget kapital. En stiftelses tillgångar kan således inte överföras till en myndighet, ett bolag eller en förening. Detta gäller även stiftelser som har bildats av staten och som har av regeringen fastställda stadgar. Enda sättet att avveckla en anslagsstiftelse synes vara att upphöra med att ge statligt anslag för att på så sätt urgröpa verksamheten och kapitalet. Eftersom Uppsala-centret huvudsakligen finansierar sin verksamhet genom försäljningsintäkter och det för närvarande inte föreligger något tydligt behov av statliga anslag kan man dock inte likvidera stiftelsen på detta sätt.

Vår slutsats är därför att stiftelseformen, som är en internationellt välkänd verksamhetsform för bedrivande av allmännyttig verksamhet, bör behållas.

Lokalisering och samverkan

Förslag: Centrets verksamheten bör även fortsättningsvis bedrivas i Uppsala men med en närmare anknytning till Uppsala universitet.

Enligt stadgarna skall stiftelsen ha sitt säte i Uppsala. När biverkningsrapporteringen överfördes till Uppsala var ett motiv att Sverige hade en utvecklad verksamhet både vad avser läkemedelskontroll och avseende uppbyggnaden av stora register liksom Uppsalaregionens särställning inom läkemedelsområdet. Att den svenska staten också var villig att ge ett ekonomiskt bidrag till arbetet var självfallet också viktigt. Förutom att Sverige träffade ett avtal med WHO, där Världshälsoorganisationen i reell om än inte formell mening gavs ett inflytande över verksamheten, förbehöll sig

Sverige rätten att organisera arbetet, att tillsätta styrelse och att förfoga över stiftelsens stadgar.

Utredningen har haft att bedöma om det finns några särskilda nationella fördelar eller intressen av verksamheten. Sverige är känt som ett land med ett utpräglat säkerhetstänkande och med en hög standard på läkemedelskontroll. Lokaliseringen till Uppsala var mot denna bakgrund naturlig. I Sverige har dock kunskapen om centret och programmet varit begränsad utanför en relativt snäv krets och de möjligheter som funnits att utnyttja databasen och centrets kompetens i exempelvis den medicinska och farmaceutiska utbildningen har inte utnyttjats. En bidragande orsak till detta har varit den restriktiva policy som länge tillämpades för tillgång till data.

Internationellt är dock centret välkänt i fackkretsar och Sverige torde fått viss renommé av verksamheten.

Centret har under senare år arbetat för att förbättra kontakterna med deltagande nationella myndigheter och biverkningsexperter runt om i världen. Man har också utvecklat sina kontakter med universitet och forskningsinstitutioner inom området. Detta är en utveckling som måste välkomnas. Samtidigt förtjänar det att påpekas att en lokalisering till Stockholm-Uppsalaregionen erbjuder en närmiljö med möjligheter i form av företag, myndigheter och universitet som inte helt förefaller ha tagits tillvara.

Placeringen i Uppsala, med dess farmaceutiska utbildning, har samtidigt underlättat för centret att rekrytera en kompetent medarbetarstab. Det har under utredningsarbetet inte framkommit något som talar mot den nuvarande förläggningen och vår bedömning är att verksamheten skulle påverkas negativt av en flyttning. Mot denna bakgrund anser vi att centret även fortsättningsvis bör vara lokaliserat till Sverige och Uppsala.

I utredningsuppdraget ingår att undersöka för- och nackdelar för centret av att kunna stödja sig på t.ex. Läkemedelsverket eller en vetenskaplig institution respektive att verksamheten bedrivs helt självständigt.

Under åren i Sverige har biverkningsprogrammet utvecklats positivt. Den ursprungliga anknytningen till Läkemedelsverket har dock helt upphört sedan de professionella kontakterna mellan cent-

ret och Läkemedelsverket efterhand blivit mer begränsade och samlokaliseringen inte heller gav några uppenbara administrativa eller ekonomiska fördelar. Det förtjänar att påpekas att både Läkemedelsverket och stiftelsen är helt eniga i denna bedömning. Utvecklingen har i stället gått mot ett centrum som blivit mer självständigt både i förhållande till svenska myndigheter och till WHO vars inflytande vars inflytande idag är svagt. Som påpekats bedrivs verksamheten i det närmaste helt självständigt med en styrelse som framförallt har administrativ kompetens.

Samtidigt har dock centret bl.a. genom sin utbildningsverksamhet och genom de årliga mötena utvecklat sitt kontaktnät med alla deltagande läkemedelsverk samt med potentiella medlemmar i programmet. Utredningen ser positivt på denna breddning och internationalisering av verksamheten. Att framförallt samarbeta med Läkemedelsverket skulle kunna försvåra kontakterna med andra läkemedelsmyndigheter inte minst som det mellan läkemedelsmyndigheterna i Europa idag råder en viss konkurrens. De deltagande läkemedelsverken arbetar också utifrån mycket olika förutsättningar och utredningen har kunnat konstatera att det svenska läkemedelsverket, med sin mycket höga kompetens, inte representerar någon genomsnittlig medlem i nätverket och i ringa utsträckning arbetar med frågor som rör utvecklingsländerna. Utredningen vill därför inte förorda en återgång till vad som gäller enligt stadgar och avtal, nämligen att centret skall vara lokaliserat till Läkemedelsverket

Sedan alternativet med en anknytning till Läkemedelsverket kunnat avföras har vi haft att göra en bedömning av fördelarna med en helt självständig verksamhet och en stiftelse som, såsom ursprungligen var fallet, var anknuten till en svensk myndighet.

Ett WHO Collaborating Centre är normalt knutet till en institution med en viss kompetens inom samma verksamhetsområde. Det finns en rad fördelar med att kunna verka i den miljö en större institution kan erbjuda. För Uppsala-centret skulle exempelvis en närmare kontakt med medicinska och farmaceutiska fakulteter vara av värde. Delar av den kvalificerade biverkningsanalysen skulle kunna ske i ett närmare samarbete med en klinisk verksamhet och

forskning, kontrollen av den vetenskapliga kvalitén i arbete skulle underlättas och den hypotesgenererande verksamheten skulle stimuleras. Som framhållits i utredningens direktiv (Dir. 1999:6) var också ett motiv för att förlägga stiftelsen till Läkemedelsverket att säkra en god tillgång till nationell expertis inom läkemedelsområdet. Detta argument torde alltså vara relevant även om expertisen bör kunna sökas i en vidare krets. Från WHO:s sida har också framhållits att det är angeläget att involvera nya aktörer som företag och forskare i arbetet.

Utredningen har mot denna bakgrund övervägt vad ett samarbete mellan den fristående stiftelsen och ett universitet skulle kunna erbjuda. En sådan samverkan skulle kunna bredda centrets internationella samarbete. Den forskningsverksamhet, som utredningen och WHO anser att centret bör fördjupa, skulle stimuleras och underlättas av närmare kontakter med universitetsvärlden och forskningsfinansiärer. Genom ett samarbete med ett universitet kan centret få hjälp med att formulera forskningsansökningar. Möjligheter bör även finnas att samfinansiera forskningsprojekt och forskartjänster. Detta bör ge förutsättningar för att WHO-databasen bättre skall kunna utnyttjas för att identifiera nya biverkningar och öka kunskaperna om läkemedelssäkerhet.

I den översyn av programmet som WHO lät göra i början av 1990-talet framfördes idén om en expertgrupp knuten till programmet. WHO tog dock aldrig något initiativ i denna fråga och centret valde i stället att utveckla årsmötet och att bilda den tidigare omnämnda expertpanelen för biverkningsbedömning. Vi menar att en närmare anknytning till en vetenskaplig institution skulle vara ytterligare en åtgärd ägnad att tillgodose de önskemål om en kvalitativ förstärkning som WHO:s utredning föreslog.

Utredningen anser sammanfattningsvis att Uppsala-centret bör utveckla ett nära samarbete med ett svenskt universitet. De universitet som ligger närmast till hands är Karolinska Institutet och Uppsala universitet. Vi har haft överläggningar med dessa lärosäten som båda uttryckt intresse av att bidra till att stärka centrets forskningsprofil och skapa en dynamisk forskningsmiljö inom området läkemedelsövervakning. Båda lärosätena har också ett intresse av

ett ökat samarbete med WHO vad gäller insatser i utvecklingsländer.

I valet mellan de två utredningen konstaterat att Karolinska Institutet har större forskningsresurser inom de för centret relevanta områdena klinisk-farmakologi och läkemedelsepidemiologi. För Karolinska Institutet talar även att institutet sedan många år har varit representerat i centrets styrelse och därmed har bättre kunskaper om centrets verksamhet. Karolinska Institutet har trots sin bredd och samarbetet med Södertörns Högskola dock ingen farmaceutisk fakultet.

Uppsala universitet har med sin utbildning och forskning inom medicin, biologi, informationsteknologi och en rad andra vetenskapliga discipliner en större bredd inom för centret relevanta områden. Uppsala universitet har också landets enda farmaceutisk fakultet. Där bedrivs forskning om utveckling, distribution och användning av läkemedel. Vidare bedrivs utbildning inom området naturläkemedel vilket är särskilt intresse för WHO-programmet. Intressanta samverkansmöjligheter öppnas också genom den nya ledningsorganisationen med en gemensam fakultetsnämnd för medicin och farmakologi.

Mot denna bakgrund förordar vi att centret som en självständig stiftelse knyts till Uppsala universitet. För en sådan lösning talar också personalens preferenser vid ett val mellan de två universiteterna. Vårt förslag innebär således inte att centret organisatoriskt skall inordnas i universitetet, utan det skall bestå som en stiftelse med en egen styrelse, där dock företrädare för universitetet bör ingå. Det bör därefter ankomma på centrets styrelse att avgöra vilka former denna samverkan bör ges för att bäst främja stiftelsens ändamål.

Utredningen vill dock peka på vissa förhållanden. Uppsala universitet förvaltar ett stort antal stiftelser och dess resurser för fondförvaltning kan utnyttjas vilket bör leda till att en bättre avkastning på centrets kapital. Universitetet har även goda kontakter med näringslivet och en omfattande uppdragsverksamhet och en administrativ kompetens som borde kunna nyttiggöras i centret. Däremot synes det inte finnas några uppenbara fördelar med att låta ett uni-

versitet sköta centrets lokalförsörjning och redovisning eftersom universitet och stiftelser inte omfattas av samma regelsystem.

Vid utredningens överläggningar med centrets personal har framförts att en anknytning till ett universitet skulle kunna hämmas utvecklingen av verksamheten genom en stel tillämpning av ett traditionellt akademiskt löne- och befordringssystem. Som tidigare påpekats är dock stiftelsen en självständig juridisk person och frågor om anställningsvillkor m.m. avgörs av styrelsen.

I samtal med utredningen har WHO framfört att överväganden pågår om att utveckla en säkerhetsövervakning av medicinsk-tekniska produkter. Erfarenheterna från Uppsala-centret har här ansetts vara av intresse. Som nämnts kan Uppsala-centret med hänsyn till föreskrifterna i stiftelseförordnandet inte utan vidrare vidga sin verksamhet. Ett Collaborating Centre för dessa frågor skulle dock kunna knytas till universitetet.

Styrelsens sammansättning

Förslag: Styrelsen bör ha en professionell och internationell sammansättning. Den bör bestå av fem ledamöter som utses av Uppsala universitet, varav tre på förslag från årsmötet med de länder som deltar i WHO-programmet.

Enligt stiftelselagen har styrelsen ansvaret för stiftelsens verksamhet. Hur och av vem styrelsen utses är därför av stor betydelse. Centrets styrelsen utses i dag av den svenska regeringen. Denna ordning var naturlig då verksamheten helt finansierades av svenska staten.

Hittills har alla styrelseledamöter kommit från Sverige. Med hänsyn till att programmet omfattar en rad länder anser vi att detta bör återspeglas i styrelsens sammansättning.

Stiftelsens verksamhet spänner numera över en rad områden vilket bör påverka styrelsens sammansättning. Det är viktigt att såväl medicinsk som farmakologisk sakkunskap finns företrädd samt att där finns kännedom om Världshälsoorganisationens arbete inom

läkemedelsområdet. Dessutom krävs företagsledningskompetens och kännedom om svensk lagstiftning. Samtidigt bör antalet ledamöter vara relativt litet så att styrelsen kan fungera som ett faktiskt beslutsorgan och kostnaderna begränsas.

Vi har övervägt att ha en liten styrelse med i huvudsak administrativ kompetens och komplettera denna med expertråd där företrädare för olika WHO-regioner skulle tillföra fackkunskap. Vi anser dock att en sådan lösning inte är lämplig eftersom verksamhetens inriktning och finansiering bör behandlas i ett sammanhang. Det nära samarbete som finns med de deltagande länderna, inte minst genom årsmötet, talar också mot ett särskilt expertråd.

För att få en väl fungerande styrelse måste ett organ väga samman olika önskemål och beakta alla de krav som kan ställas. Vi anser inte att detta är en uppgift för den svenska regeringen. En möjlighet vore att WHO med sitt övergripande ansvar för programmet utsåg styrelsen. Härigenom skulle den konflikt lösas som finns mellan WHO:s fulla ansvaret för koordinering av programmet och styrelsens totalansvar. Vid de överläggningar utredningen haft med WHO har vi dock fått uppfattningen att Världshälsoorganisationens för närvarande inte ser detta som ett möjligt alternativ. En annan möjlighet vore att årsmötet utsåg styrelsen. Detta är dock inte möjligt eftersom årsmötet inte har någon formell ställning i WHO:s program.

Utredningen har istället fastnat för en annan lösning. Som framgått tidigare anser vi att banden mellan stiftelsen och Uppsala universitet bör stärkas. Mot denna bakgrund förefaller det lämpligt att universitetet också utser och vid behov entledigar styrelsen för centret. Att universitetet utser styrelsen innebär en markering av stiftelsens vetenskapliga inriktning. Vi anser dock att den nuvarande ordningen med endast svenska styrelseledamöter bör förändras och att de i programmet deltagande nationella myndigheterna bör ges en mer framträdande roll. Detta skulle kunna uppnås genom att låta årsmötet föreslå tre av styrelseledamöterna. Att ge årsmötet denna roll torde inte möta några formella hinder. Utredningen anser att den nya roll årsmötet ges bör reflekteras i stadgarna.

Vi föreslår att styrelsen består av fem personliga ersättare att utses av Uppsala universitet. Av dessa bör tre tillsättas på förslag från årsmötet med de deltagande nationella myndigheterna. Ordföranden som bör vara bosatt i Sverige utses av universitetet efter samråd med WHO.

Avtal och stadgar

Förslag: 1978 års avtal bör ersättas med ett avtal mellan WHO och Uppsala universitet. Stiftelsens stadgar revideras.

Som konstaterats i det tidigare är avtalet mellan WHO och svenska staten numera föråldrat på flera punkter. Utan att förändra stiftelsen ändamål är det därför angeläget med ett nytt avtal. Detta bör ansluta till den form som normalt gäller för Collaborating Centres. Uppsala-centret är idag det enda svenska WHO Collaborating Centre som har regeringen som avtalsslutande part. Utredningen ser inga skäl för den nuvarande ordningen utan menar att den av oss föreslagna värmyndigheten för stiftelsen bör förhandla med WHO. Ett nytt avtal bör således träffas mellan WHO och Uppsala universitet som genom sitt ansvar för styrelsen får ett indirekt ansvar för stiftelsens verksamhet.

En grundläggande fråga i ett nytt avtal gäller äganderätten till databasen. Vad som idag gäller är oklart men det är enligt utredningens mening rimligt att ansluta sig till WHO:s uppfattning att databasen endast bör förvaltas av stiftelsen. De övriga produkter som utvecklas av Uppsala-centret måste dock anses tillhöra stiftelsen. Utifrån detta ställningstagande bör WHO:s policy vad gäller tillgång till data om biverkningar vara styrande för uppgiftslämnande ur databasen medan stiftelsens styrelse har att fastställa informationspolicy för övriga delar av verksamheten. Detta bör framgå av ett nytt avtal och av stiftelsens stadgar.

Ett nytt avtal bör på ett tydligt och formellt riktigt sätt klargöra de olika parternas roller. WHO skall ha ansvaret för programmet och stiftelsen för det praktiska genomförandet och finansieringen.

WHO, som programansvarig, bör liksom hittills besluta om att ansluta nya länder till programmet. Organisationen bör också påta sig ett ansvar för att hålla stiftelsen informerad om WHO:s policy och verksamhet av betydelse för programmets verkställande häri inbegripet allmänna riktlinjer för tillgång till data. Uppsala universitet bör påta sig att verka för att Uppsala-centret har den utrustning och personal som behövs och att forskningsverksamheten utvecklas. De närmare detaljer kring detta bör avgöras efter överläggningar mellan Världshälsoorganisationen och Uppsala universitet. I detta sammanhang bör också frågan om vem som skall finansiera representationen från de deltagande nationella myndigheterna i styrelsearbetet lösas. Till utredningen har som en preliminär uppfattning från WHO framförts att organisationen bör kunna stå för dessa kostnader för att härigenom garantera att alla länder skall kunna komma ifråga.

När ett nytt avtal mellan WHO och Uppsala universitet träffats bör stiftelsens stadgar ändras på vissa punkter. Av stadgarna bör framgå att ändamålet med verksamheten är att förvalta och utveckla WHO:s databas samt att genomföra programmet för internationell övervakning av läkemedel enligt artikel 1 och 3 i 1978 års avtal. Vidare bör bestämmelsen om att personal får anställas inom ramen för anvisade lönebelopp utgå och ersättas av en bestämmelse om att verksamheten skall finansieras genom försäljning och forskningsbidrag. Antalet styrelseledamöter utökas till fem som tidigare föreslagits. Årsmötet som med vårt förslag, skall nominera en majoritet av styrelsen bör också nämnas i stadgarna. Styrelsen bör utse chefen för centret efter samråd med WHO. I stadgarna bör även informationsfrågorna regleras och den inaktuella hänvisningen till datalagen utgå. Slutligen bör i de nya stadgarna en bestämmelse finnas om att eventuella framtida ändringar av stadgarna skall beslutas av regeringen i samråd med WHO samt att databasen och stiftelsens publikationer skall överföras till WHO om stiftelsen av någon anledning skulle upphöra med sin verksamhet.

Förslagets konsekvenser

Förslaget att avveckla bidraget till Uppsala-centret innebär en statsfinansiell besparing på 1,5 Mkr. per år. Genom bl.a. informations-teknologisk utveckling, förbättrad marknadsföring och ökad samverkan med forskningen bedömer vi att denna besparing på sikt fullt ut kan kompenseras och inte behöver leda till en försämrad kvalitet i verksamheten.

Förslaget innebär att 1978 års avtal mellan WHO och svenska staten skall sägas upp och ersättas av ett avtal mellan WHO och Uppsala universitet.

Förslaget att Uppsala universitet skall utse styrelsen innebär att stadgarna för stiftelsen måste ändras. I bilaga 4 redovisas ett förslag till stadgeändring.

Kommittédirektiv

Översyn av verksamheten vid WHO-enheten för rapportering av läkemedelsbiverkningar

(Dir. 1999:6)

Beslut vid regeringssammanträde den 21 januari 1999.

Sammanfattning av uppdraget

En särskild utredare tillkallas med uppdrag att förutsättningslöst se över de organisatoriska aspekterna av verksamheten vid WHO-enheten för rapportering av läkemedelsbiverkningar. Översynen skall särskilt inriktas på frågor som hänger samman med avtalet mellan svenska staten och WHO och svenska statens finansiella stöd till verksamheten.

Bakgrund

Regeringen beslöt i december 1977 att teckna avtal med Världshälsoorganisationen (WHO) om att driva WHO:s program för läkemedelsbiverkningar. Verksamheten skulle bedrivas i stiftelseform och i enlighet med det avtal som undertecknades av regeringen och WHO den 12 januari 1978. Utöver detta avtal träffade WHO och stiftelsens ledning en överenskommelse i april 1997 om samarbetets omfattning för perioden 1997–2000.

Regeringen fastställde stadgar för stiftelsen den 26 januari 1978. Regeringen fattade vidare beslut om ändring av stadgarna den 30 april 1981 och den 27 juni 1996.

I avtalet med WHO framhålls i artikel 2 att verksamheten skall bedrivas i överensstämmelse med den politik som bestäms av WHO. Vidare säger avtalet att WHO har ansvaret för koordinering av verksamheten, för beslut om deltagande av nationella och andra centa samt för informationsförmedlingen, inklusive publikationer.

Av avtalet framgår bl.a. följande:

- Enheten skulle vid bildandet vara förlagd till Socialstyrelsens läkemedelsavdelning (numera Läkemedelsverket) i Uppsala (artikel 1).
- WHO:s regler för konfidentialitet vid utlämnande av information skall gälla (artikel 4).
- Chefen för enheten skall utnämnas efter överenskommelse mellan regeringen och WHO (artikel 5).
- Regeringen har åtagit sig att finansiellt svara för verksamheten i enlighet med 1977 års nivå (artikel 6). I dag har verksamheten en långt större omfattning. Denna ökning har finansierats med intäkter från försäljningsverksamhet.

Den betydande ökningen av verksamhetens innehåll och omfattning som skett gör det motiverat med en översyn av WHO-enhetens verksamhet i relation till det nu gällande avtalet.

Uppdraget

En särskild utredare ges i uppdrag att göra en förutsättningslös översyn av WHO-enhetens verksamhet. Översynen skall särskilt inriktas på frågor som hänger samman med avtalet mellan svenska staten och WHO och svenska statens finansiella stöd till verksamheten. Följande frågor skall särskilt utredas:

- verksamhetens innehåll, omfattning och finansiering i relation till avtalet med WHO och enhetens stadgar,

- omvärldsförändringar som kan motivera en förändring av verksamheten och vilka organisatoriska och finansiella konsekvenser dessa bör medföra,
- möjligheten till utveckling och finansiering av eventuell verksamhet som inte förutsågs i det ursprungliga avtalet med WHO.

WHO-enhetens verksamhet

WHO-enheten har bidragit till att rapporteringen och kunskapen om läkemedelsbiverkningar har utvecklats internationellt. Detta framgår bl.a. av den stora ökningen av antalet deltagande nationella enheter samt mängden av biverkningsrapporter som kommer in i programmet.

WHO-enhetens ledning har fört fram tanken på att bredda verksamheten till att omfatta t.ex. giftinformation. Enheten har också satsat på försäljningsverksamhet i syfte att bredda den finansiella basen för arbetet med läkemedelsbiverkningar. Utredaren skall analysera i vilken utsträckning försäljning och annan verksamhet som inte är rapportering av läkemedelsbiverkningar är möjlig respektive önskvärd att utveckla.

Utredaren skall vidare ge en översiktlig bild av synen på enhetens verksamhet hos företrädare för olika intressenter som WHO, deltagande nationella enheter, EG-kommissionen, den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA samt läkemedelsindustrin. I detta sammanhang bör också belysas i vad mån det finns några särskilda nationella fördelar eller intressen av verksamheten.

Utredaren skall även beakta och redovisa utvecklingen inom EU vad gäller databaser och nomenklaturer inom läkemedelsområdet och de eventuella konsekvenser detta kan få för enhetens framtida verksamhet.

Verksamhetens behov av samarbete inom Sverige

I avtalet med WHO anges att enheten skulle vara förlagd till Läke- medelsverket för att ge WHO-enheten god tillgång till nationell expertis inom läkemedelsområdet. Från den 1 juli 1997 har enheten haft egna lokaler i Uppsala eftersom Läke- medelsverkets lokaler inte räckte till när enheten expanderade. Tidigare har också Läke- medelsverkets chef varit ordförande i stiftelsens styrelse. Enheten har nu inte längre någon professionell eller administrativ anknytning till Läke- medelsverket.

Utredaren skall diskutera för- och nackdelar för enheten med att kunna stödja sig på t.ex. Läke- medelsverket eller en vetenskaplig institution respektive att verksamheten bedrivs helt självständigt.

Utredaren skall undersöka om det behövs en expertfunktion som är knuten till enheten och som utöver de årliga mötena med nationella enheter kan följa och ge råd om verksamhetens inriktning.

Verksamhetens form

Utredaren skall också undersöka om verksamheten helt eller delvis bör eller kan bedrivas i annan form än stiftelse – t.ex. som myndighet, aktiebolag, ideell förening eller som ett sedvanligt WHO Collaborating Centre där en vetenskaplig institution eller myndighet är huvudman. Styrelsens sammansättning skall också övervägas.

Det står utredaren fritt att lägga fram ytterligare förslag av relevans för WHO-enhetens verksamhet.

Former för uppdragets bedrivande

Utredaren skall fortlöpande samråda med företrädare för WHO.

För utredaren gäller kommittéförordningen (1998:1474).

Utredningen skall vara avslutad senast den 1 juli 1999.

Avtalet mellan WHO och Sveriges regering

(svensk översättning av den engelska originalversionen)

Världshälsoorganisationen (WHO) och regeringen i Kungadömet Sverige och har slutit följande avtal om överförandet till Sverige av de operativa delarna av WHO-programmet om internationell övervakning av läkemedel.

Artikel 1

De operativa delarna av WHO:s program för övervakning av läkemedelsbiverkningar skall från och med januari 1978 gradvis överföras till Sverige och från den dagen skall ett WHO Collaborating Centre on International Drug Monitoring sättas upp, förlagt till Socialstyrelsens läkemedelsavdelning i Uppsala.

Artikel 2

Verksamheten skall bedrivas inom ramen för WHO:s riktlinjer och WHO skall ha det fulla ansvaret för koordinering av programmet, för beslut om deltagande av nationella och andra centra samt för spridning av information inklusive rapporter.

Artikel 3

Centrets uppgift skall vara att

- a. insamla, analysera, lagra, utvinna och sammanställa rapporter om misstänkta läkemedelsbiverkningar från nationella och andra centra som deltar i WHO programmet,
- b. följa den vetenskapliga litteraturen och samla publikationer om läkemedelsbiverkningar,
- c. utveckla metoder för att utvärdera graden och betydelsen av biverkningar och för att få tillgång till tidiga varningssignaler om allvarliga reaktioner,
- d. initiera retrospektiva och prospektiva studier över inträffade läkemedelsbiverkningar,
- e. utföra vetenskapliga studier av problem som hänför sig till biverkningarna
- f. förse WHO med resultat som erhålls under a–e och bidra till att relevant information utarbetas för distribution till nationella centra och centra som deltar i WHO:s program eller när så är lämpligt till medlemsländerna,
- g. på WHO:s begäran bistå vid upprättandet eller utvecklingen av nationella övervakningscentra i utvecklingsländer och i förbättringar av dessa länders övervakningssystem,
- h. i samarbete med WHO organisera vetenskapliga konferenser för att granska och utvärdera den information som insamlas av centret och för att granska centrets arbete.

Artikel 4

De uppgifter som överförs till centret liksom allt arbete där skall behandlas enligt de regler för konfidentialitet som gällde när arbetet bedrevs vid WHO:s huvudkontor.

Artikel 5

Centret skall ledas av en vetenskapligt skolad medicinsk expert med lämplig erfarenhet, som skall utses genom en ömsesidigt överenskommelse mellan WHO och den svenska regeringen.

Artikel 6

Utrustning m.m. som behövs inom centret skall med utgångspunkt i verksamhetens omfattning år 1977 tillhandahållas av den svenska staten. WHO skall bidra till kostnaderna för den medicinska ledningen av centret och för publicering av resultat från verksamheten.

Artikel 7

För uppgiften under punkt 3 h. skall inga kostnader belasta centret.

Artikel 8

Detta avtal skall träda i kraft samma dag som det skrivs under. Båda parter kan när som helst säga upp avtalet genom att tillkännage denna sin avsikt sex månader före ett årsskifte.

Upprättat i Genève den 12 januari 1978

Stadgar för Stiftelsen WHO Collaborating Centre for Drug Monitoring

Regeringen fastställer följande stadgar för Stiftelsen WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.

1§

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring är en stiftelse för rapportering av läkemedelsbiverkningar i samarbete med Världshälsoorganisationen (WHO).

Verksamheten skall bedrivas i enlighet med överenskommelse den 12 januari 1978 mellan Sveriges regering och WHO.

2§

Stiftelsen administreras av en styrelse, som består av tre ledamöter. Ledamöterna och personliga suppleanter för dessa utses av regeringen tills vidare för en tid av högst tre år.

Regeringen utser en av ledamöterna till styrelsens ordförande. Vid förhinder av ordföranden äger styrelsen utse en av de ordinarie ledamöterna att vara ordförande.

3§

Styrelsen har sitt säte i Uppsala.

4§

Stiftelsen verksamhet leds av en föreståndare, som förordnas av regeringen.

Hos stiftelsen får i övrigt finnas anställd personal inom ramen för anvisade lönedel.

5§

På styrelsen ankommer det främst att

1. Besluta om verksamhetens inriktning inom ramen för anvisade medel och nämnda överenskommelse,

2. se till att verksamheten bedrivs i enlighet med överenskommelsen och dessa stadgar,

3. se till att stiftelsen som registeransvarig enligt datalagen (1973:289) följer gällande regler och föreskrifter för personregister,

4. förvalta medel som ställs till stiftelsens förfogande och årligen till regeringen ge in framställning om bidrag för nästkommande budgetår, varvid framställningen skall upprättas i enlighet med de anvisningar som regeringen meddelar,

5. fastställa erforderlig arbetsordning,

6. anställa personal som avses i 4§ andra stycket,

7. i övrigt se till att verksamheten bedrivs på ett ändamålsenligt sätt.

Styrelsen får lämna över åt föreståndaren eller annan att handlägga ärenden som inte är av sådan beskaffenhet att prövningen bör ankomma på styrelsen.

6§

Styrelsen sammanträder på kallelse av ordföranden eller när övriga ledamöter begär det. Till sammanträdet skall föreståndaren kallas.

När styrelsen avgör ärenden skall alltid tre ledamöter vara närvarande. Som styrelsens beslut gäller den mening som minst två ledamöter enas om.

Vid sammanträden skall föras protokoll. Av detta skall framgå vilka som varit närvarande vid styrelsens beslut och de skiljaktiga meningar som uttalas. Protokoll justeras av ordföranden.

7§

Är styrelsesammanträden så brådskande att styrelsen ej hinner sammanträda, får ordföranden besluta efter samråd med annan

ledamot. Besluten skall anmälas vid nästa sammanträde med styrelsen.

8§

På föreståndaren ankommer främst att

1. Under styrelsen leda stiftelsens verksamhet,
2. Bereda och föredra styrelseärenden.

9§

Stiftelsen räkenskaper skall omfatta perioden den 1 januari – den 31 december.

Riksrevisionsverket utser en eller flera revisorer i stiftelsen, varav minst en skall vara auktoriserad eller godkänd revisor.

En redovisning av verksamheten under det senaste räkenskapsåret skall ingå i den framställning om bidrag som enligt 5§ 4. varje år ges in till regeringen.

Bestyrkt kopia av revisionsberättelsen jämte av revisorerna påtecknad årsredovisning skall ges in till regeringen senast den 15 april året efter räkenskapsåret.

Riksrevisionsverket får granska verksamheten.

Bestämmelser i övrigt om bokföring, årsredovisning och revision finns i stiftelselagen (1994:1220).

10§

Om stiftelsen upphör med sin verksamhet, skall dess tillgångar tillfalla staten.

Enligt regeringsbeslut 1978-01-26, ändringsbeslut 1996-06-27

Förslag till nya stadgar

Regeringen fastställer följande stadgar för Stiftelsen WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.

1§

Stiftelsens ändamål är att förvalta och utveckla WHO:s databas och att genomföra programmet för internationell övervakning av läkemedel. Verksamheten omfattar att

- a. insamla, analysera, lagra, utvinna och sammanställa rapporter om misstänkta läkemedelsbiverkningar från nationella och andra centra som deltar i WHO programmet,
- b. följa den vetenskapliga litteraturen inom området,
- c. utveckla metoder för att utvärdera graden och betydelsen av biverkningar och för att få tillgång till tidiga varningssignaler om allvarliga reaktioner,
- d. initiera retrospektiva och prospektiva studier över inträffade läkemedelsbiverkningar,
- e. utföra vetenskapliga studier av problem som hänför sig till biverkningarna
- f. förse WHO med resultat som erhålls under a–e och bidra till att relevant information utarbetas och distribueras till nationella centra och centra som deltar i WHO:s program eller när så är lämpligt till medlemsländerna,
- g. bistå vid upprättandet eller utvecklingen av nationella övervakningscentra i utvecklingsländer och i förbättringar av dessa länders övervakningssystem,

- h. i samarbete med WHO organisera vetenskapliga konferenser (årsmöten) för att granska och utvärdera den information som insamlas av centret och för att granska centrets arbete.

2§

Verksamheten finansieras genom forskningsbidrag och försäljning av publikationer m.m. som tagits fram inom ramen för programmet.

3§

Stiftelsen har en styrelse som består av fem ledamöter och fem ersättare för dessa. Styrelsen utses av Uppsala universitet för en tid av högst tre år. Universitetet kan även entlediga ledamöterna.

Tre av ledamöterna och tre av ersättarna utses på förslag från årsmötet med deltagande nationella centra.

Uppsala universitet utser efter samråd med WHO en av ledamöterna till styrelsens ordförande.

4§

Styrelsen har sitt säte i Uppsala.

5§

Stiftelsen verksamhet leds av en chef, som förordnas av styrelsen efter samråd med WHO.

6§

På styrelsen ankommer det främst att

1. besluta om verksamhetens inriktning inom ramen för tillgängliga medel och WHO:s policy samt fastställa en arbetsplan,
2. se till att WHO får full insyn i stiftelsens verksamhet för att medge en koordinering med WHO:s övriga verksamhet inom läkemedelsområdet.
3. utarbeta riktlinjer för stiftelsens informationsverksamhet och prispolicy. Härvid skall WHO:s regler för tillgång till data beaktas liksom att vissa länder har uppställt särskilda villkor för att överföra information till WHO-databasen,
4. fastställa erforderlig arbetsordning,

5. anställa personal,

6. se till att gällande lagstiftning och dessa stadgar iakttas samt att verksamheten i övrigt bedrivs i på ett ändamålsenligt sätt,

Styrelsen får lämna över åt chefen eller annan att handlägga ärenden som inte är av sådan beskaffenhet att prövningen bör ankomma på styrelsen.

7§

Styrelsen sammanträder på kallelse av ordföranden eller när övriga ledamöter begär det. Till sammanträdet skall chefen kallas.

När styrelsen avgör ärenden skall alltid fem ledamöter eller ersättare för dessa vara närvarande. Som styrelsens beslut gäller den mening som minst tre av dessa enas om.

Vid sammanträden skall föras protokoll. Av detta skall framgå vilka som varit närvarande vid styrelsens beslut och de skiljaktiga meningar som uttalats. Protokoll justeras av ordföranden.

8§

Är ärenden så brådskande att styrelsen ej hinner sammanträda, får ordföranden besluta efter samråd med annan ledamot. Besluten skall anmälas vid nästa sammanträde med styrelsen.

9§

På chefen ankommer främst att

1. under styrelsen leda stiftelsens verksamhet,
2. bereda och föredra styrelseärenden,
3. bistå WHO med tekniska bedömningar inför beslut om att ansluta nya nationella centra till programmet

10§

Stiftelsen räkenskaper skall omfatta perioden den 1 januari – den 31 december.

Riksrevisionsverket utser en eller flera revisorer i stiftelsen, varav minst en skall vara auktoriserad eller godkänd revisor.

Bestämmelser i övrigt om bokföring, årsredovisning och revision finns i stiftelselagen (1994:1220)

11§

Om regeringen beslutar om ändring av 2–10 §§ i dessa stadgar, skall samråd ske med WHO.

12§

Om Stiftelsen upphör, skall WHO-databasen och Stiftelsens publikationer överföras till WHO.

Förkortningar och definitioner

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CIOMS	Council for International Organisations of Medical Sciences
EMA	European Agency for the Evaluation of Medical Products
ICD	International Classification of Diseases
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IPCS	International Programme on Chemical Safety
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
UDAC	Uppsala Datamaskincentral
UMC	Uppsala Collaborating Centre
WHA	World Health Assembly
WHO	World Health Organisation
WHO-ART	World Health Organisation Adverse Reaction Terminology
Läkemedelsbiverkan	En skadlig och oavsedd reaktion som inträffar vid doser som normalt används vid profylax, diagnos eller behandling av en sjukdom eller för att påvisa eller påverka fysiologiska funktioner.
Signal	Rapporterad information om ett möjligt orsaks-samband mellan en ogynnsam medicinsk händelse och ett läkemedel där sambandet är okänt eller tidigare ofullständigt dokumenterat. Vanligen behövs mer än en rapport för att generera en signal,

beroende på hur allvarlig händelsen är och kvaliteten på informationen.