

Göteborgs universitets svar på Remiss gällande EU-läkemedelslagstiftning: Kommissionens förslag på förordning och direktiv om humanläkemedel, diarienummer S2023/01768

Göteborgs universitet (GU) har beretts tillfälle att yttra sig över kommissionens förslag på förordning och direktiv om humanläkemedel (diarienummer S 2023/01768). I denna omfattande remiss redovisas ett förslag till ny europeisk läkemedelslagstiftning. Syftet beskrivs vara:

- att ge patienter i EU bättre tillgång till läkemedel till rimliga priser
- att förbättra läkemedelsförsörjningen och hanteringen av bristsituationer
- att främja innovation och EU:s konkurrenskraft
- att främja miljömässigt hållbara läkemedel
- att bekämpa antimikrobiell resistens

Förslagen berör i första hand läkemedelsindustrin, regulatoriska myndigheter med ansvar för läkemedelsgodkännande och sjukvården. Förslaget att myndigheterna ska bistå icke-vinstdrivande organisationer med administrativt regulatoriskt stöd samt ha reducerade regulatoriska avgifter är dock högst relevant för universiteten. Detta förslag stöder GU till fullo – att underlätta akademiskt driven läkemedelsutveckling är angeläget för innovationskraft.

GU anser att det övergripande målet, vilket i förslaget beskrivs som att garantera god folkhälsa genom säkra och effektiva läkemedel, är vällovligt. Det finns emellertid aspekter i förslaget som indirekt kan komma att påverka förutsättningarna för offentligt finansierad forskning och undervisning i form av undanträngningseffekter och det finns också aspekter där ytterligare hänsyn behöver tas till etiska risker och kunskapsläget idag. GU ställer sig därför tveksamt till flera i förslaget ingående delar och anser att nedan påtalade övergripande och specifika synpunkter behöver beaktas i avsevärt högre utsträckning.

Övergripande synpunkter

1. Etiska risker

a. ”Inte skada”-principen

Förslaget att påskynda godkännande av läkemedel under vissa förutsättningar, med lägre krav på evidens, har implikationer för den etiska principen ”inte skada”. GU bedömer att förslaget innebär att det vetenskapliga underlaget för regulatoriska bedömningar av förväntad nytta i förhållande till förväntade risker kan bli avsevärt mer osäkert än idag. Vidare kan de lägre ställda kraven enligt formuleringen i förslaget komma att gälla en stor andel av framtida läkemedel för regulatorisk bedömning (”medicinal products, including orphan medicinal products, that aim at the treatment, prevention or medical diagnosis of seriously debilitating or life-threatening diseases, or that are intended to be used in emergency situations in response to public health threats”) – denna skrivning öppnar för vida tolkningar.

I praktiken innebär påskyndade läkemedelsgodkännanden att patienter kan komma att behandlas med godkända läkemedel där det vetenskapliga underlaget för nytta-risk-balans är orimligt osäkert. Det är dessutom inte ovanligt att de surrogatmått som ofta används i dessa sammanhang saknar

adekvat validering gentemot utfallsmått som speglar patientnytta. Detta gäller inte minst cancerläkemedel, ett område som lyfts särskilt i förslaget. Dessa ger ofta allvarliga biverkningar, något som kan vara acceptabelt om överlevnad eller livskvalitet förbättras. Om det inte finns rimligt säkert vetenskapligt underlag för patientnytta är det dock etiskt problematiskt att utsätta patienterna för allvarliga biverkningar. En nyligen publicerad genomgång av cancerläkemedel som godkänts utan data på gynnsamma effekter på överlevnad eller livskvalitet visar att en relativt liten andel flera år efter godkännandet kunnat visa patientnytta avseende överlevnad eller livskvalitet; för merparten av de aktuella cancerläkemedlen hade antingen tillkommande studier inte visat signifikant förbättring eller också saknades fortfarande sådan information.¹ Utifrån den etiska principen ”inte skada” är förslaget med snabbare godkännanden och sänkta evidenskrav således problematiskt.

b. ***Behovs- och solidaritetsprincipen***

Ur ett behovs- och solidaritetsprincipsperspektiv är ett av målen med förslaget, att ge alla patienter i hela EU snabb och rättvis tillgång till säkra och effektiva läkemedel, rimligt. Det är dock inte tydligt hur förslaget skulle bidra till detta. Ett centralt problem som inte i tillräcklig utsträckning diskuteras och hanteras inom ramen för förslaget är att läkemedel godkänns centralt utan att lanseras i hela EU. Tidigare godkändes och lanserades läkemedel på en marknad i taget. Det var då möjligt att licensförskriva och därigenom tillgängliggöra ett läkemedel på en annan europeisk marknad. I realiteten har centralt godkännande därför inneburit sämre tillgänglighet än nationellt godkännande. GU ser två regulatoriska vägar som skulle kunna ge bättre förutsättningar för att patienter i hela EU ska få bättre tillgång till angelägen ny läkemedelsbehandling. Antingen kan centralt godkännande kopplas till krav på företaget att lansera läkemedlet på hela EU-marknaden eller också kan man från regulatoriskt håll möjliggöra förskrivning genom licensförfarande även av läkemedel med marknadsföringsgodkännande om dessa saknar distribution i ett specifikt EU-land.

I kommissionens förslag fokuseras på läkemedel som tillgodosätter ett icke tillgodosett medicinskt behov samt på läkemedel mot sällsynta sjukdomar. Förslagen innefattar såväl påskyndade godkännanden som förlängda patenttider under vissa förutsättningar. GU noterar att även om ändamålet är gott, kan det inte uteslutas att förslagen innebär risker avseende behovs- och solidaritetsprincipen. Att det finns ett medicinskt behov eller att sjukdomen är sällsynt behöver inte i sig vara relaterat till sjukdomens svårighetsgrad. Incitament som gynnar läkemedelsutveckling inom områden som klassificeras ha icke tillgodosedda medicinska behov eller röra sällsynta sjukdomar kan alltså medföra risk att annan angelägen läkemedelsutveckling prioriteras ner. Dessutom är begreppet ”icke tillgodosett medicinskt behov”, som tidigare påtalats, brett och inte tydligt avgränsat vilket innebär utrymme för tolkning. Då förslaget innebär risk att betydande resurser fokuseras på utveckling av läkemedel för ett fåtal individer är det viktigt att bevaka att detta inte sker på bekostnad av andra sjukdomar med hög och mycket hög svårighetsgrad. Det

¹ Chauca Strand G, Johansson N, Jakobsson N, Bonander C, Svensson M. Cancer Drugs Reimbursed with Limited Evidence on Overall Survival and Quality of Life: Do Follow-Up Studies Confirm Patient Benefits? Clin Drug Investig 2023;43 (8):621-633

behöver också noteras att tillgång för få – även om svårighetsgraden är hög – också är en fråga som berör prissättning och nationella processer kring beslut om förmån eller inklusion i offentligt finansierat utbud.

Ur ett behovs- och solidaritetsprincipsperspektiv behöver i förslaget tillgänglighetsaspekter för läkemedel avseende beredningsformer beaktas i högre utsträckning. Detta är till exempel viktigt inom barnområdet, där tillgång till lämpliga formuleringar är avgörande för tillgång till behandling.

c. ***Kostnadseffektivitetsprincipen***

Förslaget beskrivs ha syftet att säkerställa läkemedel till överkomliga priser. GU bedömer emellertid att det finns flera aspekter som talar för att förslaget istället kan bli kostnadsdrivande, med risk för ökade läkemedelskostnader och undanträngningseffekter såväl inom som utom sjukvården.

Att påskynda godkännande av läkemedel under vissa förutsättningar kan ha implikationer för kostnadseffektivitetsprincipen. Ett illustrativt exempel på risker relaterade till denna princip är sammanställningen av utfallet för de cancerläkemedel som godkänts innan vetenskapligt underlag visat gynnsamma effekter på överlevnad och livskvalitet, så som beskrivits under punkt 1a ovan. Prisbilden för dessa läkemedel, i kombination med att patientnytta ofta inte kunnat bekräftas i studier efter godkännandet alternativt att data fortfarande saknas flera år efter att de godkänts, är problematisk med avseende på kostnadseffektivitetsprincipen. I praktiken innebär detta att samhällets resurser använts för läkemedelsprodukter utifrån felaktiga antaganden om gynnsamma effekter.

Ett sätt att ur ett kostnadseffektivitetsperspektiv hantera en påskyndad godkännandeprocess skulle kunna vara att relatera acceptabelt pris till osäkerhet i det vetenskapliga underlaget.² En tidigare marknadsintroduktion, med det osäkrare vetenskapliga underlaget som detta med nödvändighet för med sig, skulle kunna relateras till en avsevärd prisrabatt fram tills dess att producenten på ett vetenskapligt tillförlitligt sätt kan visa att sådan nytta verkligen finns. Detta skulle också skapa tydliga incitament till uppföljning och bättre data avseende patientnytta och säkerhet. Icke desto mindre skulle även ett sådant förfarande behöva ta ”inte skada”-principen i beaktande.

Ur ett kostnadseffektivitetsperspektiv kan förslaget att införa ett incitament för utveckling av antimikrobiella läkemedel genom ”patentvouchers” få svåröverblickbara konsekvenser. Även om denna typ av incitament skulle kunna stimulera små riskföretag att satsa på utveckling av antimikrobiella läkemedel, utifrån framtidsutsikten att kunna sälja eventuell innovation till ett högt pris, kan inte uteslutas att förslaget skulle kunna leda till försäljning/inköp av patentskyddade produkter för maximerade voucherrelaterade intäkter. Dessutom skulle kostnadseffektivitetsprincipen frångås på läkemedelsnivå – utveckling och prissättning av en produkt skulle styras av annan produkt.

² Glynn & Lomas, How Uncertainty Matters Under Risk Neutrality, Value in Health, 2023;26(8): 1151-1154.

Kostnadseffektivitetsprincipen är också aktuell vad gäller att minimera utvecklingen av antibiotikaresistens. Det finns två huvudsakliga vägar att hantera detta allvarliga och växande folkhälsoproblem. Den ena innebär att ta fram nya antibiotika, den andra att öka livslängden för de antibiotika vi redan har genom att begränsa resistensutveckling och antal infektioner. Med tanke på att inga nya antibiotikaklasser brett aktiva mot gramnegativa patogener har nått marknaden på flera decennier, och att resistensbördan skiljer sig väsentligt mellan olika länder, behöver samhället parallellt med läkemedelsutveckling inom antibiotikaområdet arbeta med att förlänga livslängden för de antibiotika som finns på marknaden. Vad gäller kostnadseffektivitet vet vi att det sistnämnda arbetssättet, att begränsa resistensutveckling och antal infektioner, tillför nytta som kan ställas i relation till kostnaderna. För det förstnämnda arbetssättet, att utveckla nya antibiotika, är det dock mer osäkert om någon nytta kommer att kunna ställas i relation till kostnaderna. Det är naturligt att industrisektorn, vilken är i fokus i det aktuella förslaget, förordar vägen mot att utveckla nya antimikrobiella läkemedel, och även för individen kan ett löfte om ett piller som löser problemet vara en tilltalande lösning. Men baserat på de senaste decenniernas misslyckanden är risken överhängande att framgången med denna väg kommer att vara begränsad även i framtiden. Även om läkemedelslagstiftningen inte handlar om resursfördelning vill GU påpeka att resistensprevention och smittskydd, som vi vet fungerar för att öka livslängden på de antibiotika vi redan har, bör vara huvudspåret.

2. Vetenskapliga aspekter

- a. I förslaget poängteras användningen av ”real world evidence” inom det regulatoriska ramverket. I detta sammanhang anser GU att det behöver poängteras att randomisering vanligen är en grundförutsättning för att kunna utvärdera effekt och säkerhet av ett läkemedel. Risken för så kallad ”confounding by indication” är annars överhängande eftersom det i allmänhet finns bakomliggande skäl till att ett visst läkemedel ordineras och inte ett annat eller inget läkemedel alls, till exempel den medicinska bedömningen av patientens hälsotillstånd och individens egna preferenser. Att jämföra hur det går för patienter som fått, respektive inte fått, ett läkemedel baserat på icke-randomiserad tilldelning av behandling innebär således risk för selektionsbias och snedvridna uppskattningar av såväl effekt som säkerhet.

Specifika synpunkter

1. Avseende ”real-world evidence” vill GU lyfta möjligheterna till utvärdering av effekt och säkerhet inom ramen för de svenska kvalitetsregistren genom randomiserade registerstudier. Många av kvalitetsregistren brottas emellertid idag med sin långsiktiga finansiering och metodmässigt återstår fortfarande utmaningar. Här skulle det kunna vara rimligt:
 - a. Att i förslaget inkorporera att läkemedelsindustrin förväntas vara med och bidra ekonomiskt till både universitet och sjukvård i syfte att säkerställa tillgång till högkvalitativa data som kan möjliggöra regulatoriska utvärderingar av läkemedels effekter och säkerhet.
 - b. Att i förslaget poängtera den metodmässiga utveckling som är nödvändig för att randomiserade registerstudier ska fungera i praktiken och på ett effektivt sätt. Det handlar här till exempel om hantering av digital vårddokumentation i

regulatoriskt syfte. Sverige har en sjukvård som till stor del är digitaliserad och dessutom väl utbyggda kvalitetsregister. Denna metodutveckling skulle alltså med fördel kunna stimuleras genom riktade satsningar till akademisk forskning och utveckling inom och gemensamt mellan svenska universitet.

2. Avseende läkemedels långtidseffekter och -säkerhet i barn finns stora kunskapsluckor. GU anser att uppföljning av långtidseffekter i barn behöver adresseras tydligare i regelverket. För barnpopulationen kan negativa effekter av läkemedelsbehandling potentiellt få stora effekter eftersom utveckling av organsystem och vävnader sker under denna tidsperiod i livet, till exempel det centrala nervsystemet, skelettet, reproduktionssystemet och det kardiovaskulära systemet.
3. Avseende miljöaspekter:
 - a. GU stöder kravet på utökad rening av läkemedelsrester i revisionen av avloppsvattendirektivet och noterar att det kan finnas positiva bieffekter såsom reducerat flöde av andra kemikalier till miljön.
 - b. GU instämmer i slutsatsen att vattendirektivet kan ställa krav kring risker för resistensutveckling. Detta är dock primärt ett hot mot humanhälsa, inte mot miljön.³
 - c. GU instämmer i att riskbedömningar avseende läkemedel i miljön, inklusive antibiotika, bör omfatta hela livscykeln, det vill säga expanderas till att också omfatta tillverkningsfasen. Vi vill dock påtala att det är svårt att bedöma utsläppsnivåer från tillverkning⁴ och utsläppen kan ändras efter hand. I syfte att säkerställa att utsläppen är säkra för miljö och human hälsa bör därför livscykelanalys göras inte enbart i samband med godkännandet. Obligatorisk och återkommande uppföljning av utsläppsnivåer från de steg i tillverkningen där det finns uppenbara risker för utsläpp av aktiv substans, det vill säga substansproduktion samt formulering, bör därför inkluderas i regelverket.
 - d. När det gäller risker förknippade med tillverkning av antibiotika, inklusive utsläpp, vill GU lyfta att det visserligen finns en nyligen framtagna standard men att denna utformats av industrin (AMR industry alliance) och har flera brister.⁵ WHO har därför nyligen initierat ett arbete för att utveckla en internationell ”guidance document” kring utsläpp av antibiotika från tillverkning. Detta förväntas bli klart 2024 och det är därför viktigt att inte låsa upp krav och åtgärder kring nuvarande industriframtagna standard.
 - e. Avseende miljö och transparens kring miljörisk föreslår GU att det ska vara obligatoriskt att publikt redovisa produktionskedjan för läkemedel, inklusive företag och exakt adress där tillverkningssteget sker, så som görs i Nya Zeeland sedan flera år tillbaka. Detta bör gälla alla steg från eventuell produktion av aktiva intermediärer, produktion av aktiv substans, formulering samt paketering. Ett sådant krav skulle skapa incitament för företag att intensifiera miljöarbetet hos underleverantörer eftersom de blir synliga i redovisningen. En utökad transparens kan dessutom ge en bättre bild av vilka

³ Ågerstrand M, Josefsson H, Wernersson AS, Larsson DGJ. (2023). Opportunities to tackle antibiotic resistance development in the aquatic environment through the Water Framework Directive. *Ambio* 52:941-951

⁴ Larsson DGJ. (2014). Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences*. 369:20130571

⁵ <https://accesstomedicinefoundation.org/resource/what-are-pharmaceutical-companies-doing-to-limit-amr-risk-in-the-production-of-antibiotics>

delar läkemedelskedjan som är sårbara och behöver stärkas upp för att säkra tillgång.^{6,7}

⁶ Årdal C, Baraldi E, Beyer P, Lacotte Y, Larsson DGJ, Ploy M-C, Røttingen J-A, Smith I. (2021). Supply chain transparency and the availability of essential medicines. *Bulletin of the World Health Organization* 99:319

⁷ Larsson DGJ, Fick J. (2009). Transparency throughout the production chain – a way to reduce pollution from the manufacturing of pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 53:161