

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

2023-09-21

Ert dnr: S2023/01768

Socialdepartementet
s.remissvar@regeringskansliet.se

Yttrande över EU-läkemedelslagstiftning: Kommissionens förslag på förordning och direktiv om humanläkemedel, S2023/01768

Nätverket för Sveriges Läkemedelskommittéer (LOK) tackar för möjligheten att yttra sig gällande rubricerade förslag.

Detta yttrande är framtaget i koordinering med regioner och Sveriges regioner och kommuner, SKR. LOK:s yttrande bygger på den fördjupade analys som genomförts av Region Örebro län och Region Västerbotten.

Sammanfattning

Nätverket för Sveriges läkemedelskommittéer (LOK) välkomnar Kommissionens förslag till revidering av EU:s läkemedelslagstiftning och ställer sig bakom de övergripande målen med översynen. LOK anser att Kommissionens intention att skapa en bättre balans mellan tillgängliggörande ("Access"), rimliga kostnader och betalningsförmåga ("Affordability") och tillgång på läkemedel ("Availability") är viktig. LOK ser många konstruktiva förslag men vill samtidigt lyfta eventuella risker och oroväckande inslag i ändringsförslagen. Bedömningen är att det råder en stor obalans i kommissionens förslag för "tre A" och att fokus har varit på att stimulera och godkänna nya läkemedel. LOK anser att det lagda förslaget inte är tillräckligt när det kommer till att stärka förutsättningarna för tillgängliggörande av läkemedel hela vägen till patienter, inte heller säkrandet av ekonomisk hållbarhet ur ett betalarperspektiv. Lagförslaget bedöms i huvudsak premiära innovationsklimat och konkurrenskraft för industrin framför hälso- och sjukvårdssystemens långsiktiga hållbarhet och patienternas tillgång till en jämlik, effektiv och säker vård. Många av förslagen riskerar att driva kostnader på ett ohållbart sätt, vilket kommer innebära stora undanträngningseffekter som drabbar andra vårdinsatser, personal och vårdplatser i svensk hälso- och sjukvård. LOK anser att mer kan göras för att lagstiftningen ska bli ett träffsäkert styrmedel för diversifierad tillgång på läkemedel och överkomliga läkemedelspriser i medlemsländerna – för att understödja den nationella kompetensen över prissättning och subvention.

LOK bedömer att förslaget kommer att öka den regulatoriska komplexitet som redan råder. Omfattningen av lagstiftningspaketet är bred och samtidigt ofullständig då ett stort antal artiklar i såväl direktiv som förordning innehåller möjligheten att göra avsteg från regelverken och föreslår kompletterande, i dagsläget, oöverskådliga delegerande akter och genomförandeakter som öppnar för löpande ändringar av den slutliga lagstiftningen. Kommissionen har talat om ett "framtidssäkrat" regelverk som behöver ta höjd för den snabba vetenskapliga och teknologiska utveckling som sker inom läkemedelsområdet. LOK anser dock att transparens och förutsägbarheten i regelverket har

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

kompromissats bort på sätt som innebär att det i nuläget inte är fullt möjligt att se helheten eller slutresultatet av förslaget. En potentiell konsekvens är att signifikant beslutsfattande flyttas till EU-nivå i jämförelse med tidigare. Detta skulle direkt påverka den nationella styrningen av hälso- och sjukvård och regionernas förutsättningar att bedriva en jämlik, effektiv och säker vård. En tydligt formulerad lagstiftning bedöms därför central för att medlemsländernas ansvar över och befogenheter att prioritera och fördela begränsade resurser, besluta om sin hälso- och sjukvårdspolitik samt organisera och ge hälso- och sjukvård som ska kunna upprätthållas, i linje med artikel 168, punkt 7 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt. Detta är också av central betydelse för tilliten till det regulatoriska systemet och, i förlängningen, tilliten till de nationella hälso- och sjukvårdssystemen.

Som konsekvens kan LOK **inte tillstyrka förslaget i sin helhet**, i dess nuvarande utformning. LOK:s bedömning är att lagförslaget behöver följande:

- tydliggöra och upprätthålla relevanta minimikrav på evidens vid marknadsgodkännande i Europa och styra mot jämförande studier, verklig innovationshöjd och demonstrerat kliniskt mervärde, samt att säkerställa robusta processer för godkännande. Snabba godkännanden till priset av urholkad evidens får inte bli det nya normala.
- en tydligare och mer restriktiv definition av uppfyllda medicinska behov, med relevanta kriterier som adresserar såväl reell sällsynthet för aktuella tillstånd som verkliga behandlingsgap.
- en enkel incitamentsmodell för företagen, utan trappsteg och med relevanta kriterier vid beviljande av stimulanser som stegvisa bedömningar och accelererade godkännanden samt konkurrensbegränsande dataskydd och marknadsexklusivitet.
- en tydlig koppling till EU:s konkurrensregelverk, som definierat i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt, för att motverka missbruk av marknadsfördelar på läkemedelsmarknaden – särskilt av företag som har beviljats konkurrensbegränsande skydd på marknaden.
- skärpta krav för miljömässig hållbarhet i ett läkemedels hela livscykel och med regelverk som utgår från miljörisker för människa och natur samt på substansnivå.
- en tydligare preventiv reglering på EU-nivå för att förhindra bristsituationer av såväl äldre som nyare läkemedel och premiera robusta leveranskedjor och tillhandahållande av läkemedel.
- en ekonomiskt mer förutsägbar incitamentsmodell för att möta utmaningarna med antibiotikaresistens, som alternativ till förslaget om överförbara dataskyddskuponger (vouchers).
- värna nationella undantag och säkerställa att legala och administrativa hinder inte begränsar hälso- och sjukvårdens möjligheter att använda säkra, effektiva och kostnadseffektiva behandlingsalternativ för patienter. Medlemsländernas mandat att besluta om när, var och hur nationella undantag ska beviljas och tillämpas behöver förbli oinskränkt. Detta gäller även sjukhusundantaget för avancerade terapier.
- reducera förekomsten av delegerade akter/genomförandeakter för en förutsägbar lagstiftning

[Yttrande över Kommissionens förslag samt specifika förslag på ändringar](#)

Nedan följer en mer ingående redogörelse för LOK:s större invändningar samt specifika förslag på ändringar inom områden av central betydelse för hälso- och sjukvården.

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

1. Tillgängliggörande av läkemedel (access)

Olika typer av marknadsgodkännande och minskad byråkrati

Lagförslaget bygger på ansvarsfördelningen mellan EU och medlemsländerna. För läkemedel ansvarar unionen för att "fastställa höga kvalitets- och säkerhetsstandarder". Lagstiftningen reglerar därför de krav som gäller för ansökningar om marknadsföringsgodkännande av nya läkemedel som ska placeras på den europeiska marknaden – i syfte att upprätthålla kvalitet, säkerhet och effekt för nya läkemedel som ska användas i människa. Standardmarknadsgodkännande beviljas för läkemedel som uppfyller dessa krav. Samtidigt medges möjlighet till avsteg från de krav som anges, samt flera typer av godkännande med utrymme för undantag och begränsad evidens vid tidpunkt för godkännande. I det nya förslaget ges EMA och Kommissionen dessutom möjlighet att anta nya typer av undantag och anpassade krav genom riktade rekommendationer, delegerade akter och genomförandeakter.

Utöver de villkorade godkännanden och godkännanden under särskilda omständigheter som redan finns i nuvarande lagstiftning föreslås mer långtgående avsteg från standardförfaranden och förenklade procedurer. Tillfälliga nödgodkännanden introduceras i syfte att adressera folkhälsokriser såsom under covid-19-pandemin. Kommissionen vill även introducera så kallade "regulatoriska sandlådor" som medger utveckling av läkemedel som annars inte kan utvecklas i enlighet med gällande krav och som bedöms kunna bidra till nya metoder eller utgöra betydande fördelar för patienters tillgång till behandling. Läkemedel som utvecklats i regulatoriska sandlådor kan komma att medges innehålla anpassade, förstärkta, undantagna eller uppskjutna krav utifrån vad som Kommissionen bedömer är nödvändigt. Läkemedel som enligt lagförslagets definitioner anses prioriterade eller särskilt angelägna kan även beviljas ökat vetenskapligt stöd och ytterligare regulatoriskt stöd, t ex stegvis bedömning ("phased review") av underlag inför ett marknadsföringsgodkännande – innan komplett data genererats – och snabbspår vid godkännande. LOK bedömer att intentionen med flera nivåer av godkännande och flexibilitet vid godkännande i princip är god och kan bidra till att fler viktiga läkemedel godkänns snabbare. Det är också positivt att det nya förslaget innebär förkortade – mer effektiva – handläggningstider hos den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA, vilket förhoppningsvis minskar onödig byråkrati. LOK styrker också förslagen om förenklade regler för godkännande av generika, biosimilärer och hybrider som baseras på referensläkemedel. Detta stärker utbytbarhet och stimulerar konkurrens.

LOK ser dock uppenbara risker att de långtgående möjligheterna till avsteg från krav för nya läkemedel samt flera nivåer av godkännande sker på bekostnad av robusta utvärderingar av evidens avseende kvalitet, säkerhet och effekt vid beviljande av marknadsgodkännande. LOK ställer sig också ytterst tveksamma till läkemedelsexperiment i regulatoriska sandlådor. Regulatoriska sandlådor må ha varit framgångsrika i andra sektorer som inom finans och digitalisering och kan antas vara en pusselbit för ett framtidssäkrat regelverk, men sandlåde-konceptet hör inte hemma i en lagstiftning som har som mål att säkerställa kvalitet, säkerhet och effekt avseende läkemedel som placeras på den europeiska marknaden och som medför en kvalitetsstämpel för läkemedel som avses användas av den europeiska befolkningen. Det finns idag ett etablerat regelverk för kliniska prövningar och etiska principer som antagits i Helsingforsdeklarationen. Detta regelverk måste även fortsättningsvis gälla som standard för faserna innan marknadsföringsgodkännande. Det kan självklart finnas ett vetenskapligt värde att under reglerade men verkliga former utveckla och testa nya sätt att ta fram läkemedel i regulatoriska sandlådor, men snabbare utveckling av nya läkemedel och kunskap om nya former för läkemedelsutveckling ska inte ges företräde före t ex patientsäkerhet och grundläggande medicinskt-etiska principer.

Sammantaget bedömer LOK att förslagen kommer resultera i låg spårbarhet för vilka krav som gällt för olika godkända läkemedel. Med ökad möjlighet till stegvisa bedömningar och snabbspår som påskyndar godkännandet finns en uppenbar risk för en kraftig ökning av läkemedel som godkänns

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

utan tillförlitliga data och otillräcklig evidens. Detta riskerar i förlängningen att urholka transparens i och kredibilitet till det regulatoriska systemet – urvattnar kvalitetsstämpeln som kommer med ett godkännande – och äventyrar invånare och patienters säkerhet och långsiktiga tillit till hälso- och sjukvården, i synnerhet tilliten till läkemedel. Avsteg från standardkrav bör därför användas restriktivt och måste redovisas på sätt som ökar transparens och spårbarhet. Kommissionen bör även säkerställa objektiva evidensbedömningar och stärka jävighetskontroller av rådgivande experter. Slutligen vill LOK synliggöra kopplingen mellan robusta evidenskrav och förutsättningarna för rimlig prissättning (affordability). Den oroväckande trenden med allt högre priser för läkemedel från läkemedelsföretagen, trots svag evidens, är ett växande problem för nationella hälso- och sjukvårdsbetalare. Inte minst vad gäller säriläkemedel. Här innebär avsteg från evidenskrav vid godkännande ett allt större ekonomiskt risktagande vid introduktion av nya läkemedel, med undanträngning av annan vård och hälsa hos den europeiska befolkningen som en ofrånkomlig konsekvens. Kvalitet och tillförlitlighet i underlagen är därför avgörande för de nationella processerna för introduktion av nya läkemedel – inklusive möjligheten att ta fram tillförlitliga hälsoekonomibedömningar och fatta välvägdade beslut om prioriteringar av de redan begränsade resurserna i hälso- och sjukvården. Önskvärt är därför att den europeiska läkemedelslagstiftningen premierar läkemedel med, i studier, demonstrerad kvalitet, säkerhet och effekt.

LOK har följande specifika förslag som rör marknadsföringsgodkännanden:

- Att *införa krav på blindade studier med standardiserade aktiva jämförelsealternativ*, inklusive men inte begränsat till randomiserade kontrollerade prövningar (RCT) som den gyllene standarden för insamling av data inför ett marknadsföringsgodkännande. Läkemedelsföretag som inte kan genomföra jämförande studier föreslås kunna lämna vetenskaplig motivering till varför, som en del av ansökan. Detta innebär **justeringar** i bland annat nya direktivets artikel 6, nya förordningens artiklar 5–6 samt regleringar i lagstiftningspaketets bilagor.
- Att möjligheten till *avsteg från krav som gäller kvalitet, säkerhet och effekt begränsas* och endast användas i undantagsfall i syfte att upprätthålla en acceptabel minimistandard för de läkemedel som godkänns i Europa. Detta innebär **justeringar** i ovan refererade artiklar samt bland annat artiklarna 18–19 i nya förordningen avseende godkännanden med villkor och under särskilda omständigheter samt artiklarna 30–39 i nya förordningen som reglerar formerna för tillfälliga nödgodkännanden under folkhälsokris (och eventuella följdändringar).
- Vidare bör beviljade avsteg från krav som gäller kvalitet, säkerhet och effekt följas upp med tydligt definierade *krav och tidslinjer för slutförandet av säkerhets- och effektstudier* efter marknadsgodkännande och omvandling av villkorade godkännanden till fullständiga standardmarknadsgodkännanden. Sanktionering påföljder såsom återkallande av godkännande vid bristande efterlevnad, förändrade grundantaganden och/eller negativ eller inte tillförlitlig nytta-risk-balans bör tydliggöras.
- Att **ta bort** hela avsnittet om *regulatoriska sandlådor* (artiklarna 113–115 i nya förordningen och eventuella följdändringar). Konceptet föreslås – om det ska finnas för läkemedelssektorn – i stället kopplas till förordning (EU) nr 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel där regulatoriska sandlådor kan harmoniseras med principer om utveckling och test av nya läkemedel under kontrollerade, transparenta och överenskomna former.
- Att *begränsa möjligheten till avsteg från procedurer* för godkännande och friskrivningar från krav genom stegvisa bedömningar och snabbspår. Dessa avsteg bör användas vid mycket särskilda omständigheter och i en mycket begränsad omfattning. Förslag gäller **justeringar** i

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

artiklarna 6.2 och 6.7 samt artikel 60 i nya förordningen (och eventuella följdändringar). Här noterar LOK också att centralt vägledande definitioner som "exceptionella terapeutiska framsteg" saknas och behöver förtydligas, genom **tillägg** i Artikel 2 i nya förordningen. LOK föreslår att exceptionella terapeutiska framsteg likställs med "i studier demonstrerade framsteg för diagnos, prevention eller behandling av en livshotande, allvarligt försvagande eller allvarligt och kroniskt tillstånd som innebär att en betydande del av målpopulationen kan leva liv i god hälsa, oberoende av andra vårdinsatser (eller motsvarande formulering som reflekterar signifikant innovationshöjd och hög angelägenhetsgrad).

- Att säkerställa *transparens kring vilka avsteg från krav och begränsningar i evidens* samt avsteg från procedurer som accepterats vid ett godkännande, genom **tillägg** i t ex artikel 16 i nya förordningen som adresserar offentliga europeiska utredningsprotokoll (EPAR). LOK föreslår ett förtydligande som möjliggör "transparent information om vilka avsteg och undantag från krav som har accepterats med hänsyn till marknadsgodkännande och vilka underlag som har presenterats för att styrka läkemedlet kvalitet, effekt och säkerhet".

Vidare bör även produktresumén innehålla *information om hur man sätter ut läkemedlet*, med särskilt fokus på att tydliggöra bakomliggande data och evidens avseende kvalitet, säkerhet och effekt. Detta är särskilt angeläget när avsteg från evidenskrav har accepterats.

- Att *jäv och intressekonflikter hos konsulterande experter hanteras striktare* i samband med vetenskaplig rådgivning och godkännandeprocesser, inklusive men inte begränsat till diskvalificering av experter som haft arvoderade uppdrag hos ansökande företag under de senaste fyra åren samt transparent redovisning av primära och sekundära intressen i det konsulterande ärendet. Detta rör **justeringar** i bl a artiklarna 58, 146–149 samt 151 i nya förordningen och artiklarna 7, 41 och 208 i nya direktivet (och eventuella följdändringar).

Särläkemedel och uppfyllda medicinska behov

Kommissionens förslag innehåller flera centralt vägledande begrepp med **definitioner och kriterier som är tätt förknippade med stimulanser** såsom vetenskapligt och regulatoriskt stöd, snabbspår, stegvisa bedömningar och reducerade avgifter vid ansökan om marknadsgodkännande. Det gäller bland annat definitionen uppfyllda medicinska behov och kriterierna för särläkemedelsstatus som också är kopplade till incitament som rör konkurrensbegränsande skyddsmekanismer såsom dataskydd och marknadsexklusivitet. Många av begreppen är dock vaga och formuleringarna hänvisar till odefinierade begrepp som "exceptionella terapeutiska framsteg" och andra värdeord. LOK anser att begreppen behöver förtydligas och stramas upp för att europeiska stimulanser och incitament för läkemedelsutveckling ska bli mer träffsäkra. EU bör här rannsaka de existerande generösa stimulanser som funnits för bl a särläkemedel, sedan år 2000 i EU och sedan 1980-talet i USA och Japan. Trots detta bedöms över 90 procent av alla sällsynta sjukdomar sakna behandlingsalternativ. LOK ställer sig därför frågande till om det är mer stimulerande av samma slag som är lösningen. Viktigt för folkhälsan i Europa är att faktiska behandlingsgap adresseras. Ett exempel är **begreppet uppfyllda medicinska behov** som lagförslaget definierar. Begreppet utgår från livshotande eller allvarligt försvagande tillstånd, att andra läkemedel inte ska vara godkända i Europa eller att ytterligare meningsfull reduktion i sjuklighet eller dödlighet ska vara möjlig. Lagförslaget introducerar även nivån höga uppfyllda medicinska behov med huvudsakligt tillägg att "betydande fördel" och "exceptionella terapeutiska framsteg" ska kunna demonstreras. Begreppet sätts dock endast i relation till godkända läkemedel på den europeiska marknaden och missar att även andra behandlingsalternativ kan användas (till exempel läkemedel på licens från andra

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

marknader, kirurgi, strålningsterapi eller avancerad hemsjukvård). Att likställa frånvaron av europeiskt godkända läkemedel för en specifik indikation med uppfyllda medicinska behov bedöms därför missvisande då det inte nödvändigtvis innebär att faktiska behandlingsslag föreligger för patienterna. Det gör även det regulatoriska systemet sårbart för sk ”salami slicing” där väletablerade och beprövade läkemedel delas upp i smalare indikationer och subgrupper av patienter – utan att tillföra kliniskt mervärde eller medföra en signifikant innovationshöjd – i syfte att åtnjuta marknadsfördelar. En paradoxal konsekvens för nationella hälso- och sjukvårdssystem och patienter är inte sällan en försämrade tillgång till väletablerade, välfungerade och kostnadseffektiva behandlingsalternativ för behandling av traditionella, ursprungliga indikationer. Konkurrensbegränsande skydd riskerar också att fördröja införandet av utbytbara läkemedel. Detta påverkar också de nationella hälso- och sjukvårdssystemens ekonomi negativt. Liknande resonemang gäller även för **kriterierna för sär läkemedelsstatus** (orphan designation). Sär läkemedel åtnjuter redan idag generösa stimulanser och konkurrensbegränsande skydd som marknadsexklusivitet. Intentionen var initialt att stimulera läkemedelsutveckling bland sällsynta och allvarliga tillstånd – som antogs ha en låg lönsamhet – där marknaden misslyckats att generera nya läkemedelsprodukter. Verkligheten är idag annorlunda. Sär läkemedel utgör ett lukrativt marknadssegment inom läkemedelsområdet, med snabb och omfattande tillväxttakt samt relativt högre vinstmarginaler.¹ Allt fler sär läkemedelsföretag ökar också sin omsättning. Det som tidigare kallades för ”blockbusters”, dvs. läkemedel som säljer för mer än en miljard USD per år, har ersatts med ”nichebusters”. På tio år, från 2009 till 2019 ökade antalet nichebuster läkemedel från 3 st till 20 st. LOK finner det därför olyckligt att Kommissionen tagit bort det ursprungliga lönsamhetskravet för sär läkemedelsstatus. Det är orimligt att lukrativa sär läkemedel med hög årlig bruttototalförsäljning får fortsätta åtnjuta konkurrensbegränsande marknadsexklusivitet.² LOK anser vidare att en modern och framtidssäkrad lagstiftning bör vara mer restriktiv i sin **definition av sällsynthet**. Då den vetenskapliga och teknologiska utvecklingen går mot precisionsmedicin och alltmer individanpassade behandlingsmöjligheter kommer snart alla läkemedel att adressera sällsynta tillstånd. LOK anser att den föreslagna prevalensen per indikation för att definiera sällsynthet bör begränsas från dagens 5/10 000 invånare till ett framtida 1/10 000 invånare. Gränsen 5/10 000 kan i stället tillämpas för läkemedlets alla godkända indikationer, dvs. den samlade prevalensen.

LOK har följande specifika förslag som rör uppfyllda medicinska behov:

- Att begreppet uppfyllda medicinska behov definieras i relation till tillgängliga behandlingsalternativ för den aktuella patientgruppen (inte bara läkemedel som godkänts för den europeiska marknaden) samt att ett läkemedels fördel definieras utifrån demonstrerat kliniskt mervärde. Detta föreslås ske genom **justeringar** i artikel 83.1 i nya direktivet (och eventuella följdändringar) som anger kriterierna (a) Det finns ingen tillfredsställande metod – godkänt läkemedel eller annat etablerat behandlingsalternativ – för diagnostik, prevention eller behandling av det aktuella tillståndet, eller när en sådan etablerad metod finns, ska det aktuella tillståndet vara förknippat med en kvarvarande hög sjuklighet eller dödlighet, och (b) användning av läkemedlet ska ha ett i studier demonstrerat kliniskt mervärde och bidra till

¹ År 2021 var sär läkemedelsmarknaden värderad till cirka 160 miljarder USD, med en förväntad genomsnittlig årlig värdeökning på mellan 10,3 – 12,5 procent. Detta kan jämföras med 5,7 procent för den globala läkemedelsmarknaden. År 2030 förväntas sär läkemedelsmarknadens värde uppgå till uppemot 440 miljarder.

² Region Västerbotten, Region Örebro län och Region Skåne (2023) [Kunskapsunderlag, Tillgängliggörande av sär läkemedel i svensk hälso- och sjukvård](#)

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

meningsfull reduktion av sjuklighet eller dödlighet hos den aktuella patientpopulationen (eller motsvarande formuleringar).

- Att begreppet höga uppfyllda medicinska behov definieras enligt ovan förslag men med ett tillägg som tydligare premierar faktisk innovationshöjd gällande behandlingsprincipen. Detta föreslås ske genom **justeringar** i artikel 70.1 i nya förordningen (och eventuella följdändringar). LOK föreslår (utöver ovan definition av uppfyllda medicinska behov) ett ytterligare kriterium för "höga" uppfyllda medicinska behov, innehållande krav på att den sökande i studier ska ha demonstrerat att läkemedlet medför betydande fördel och exceptionella terapeutiska framsteg för behandling av det aktuella tillståndet (eller motsvarande formuleringar). *Notera att begreppen exceptionella terapeutiska framsteg och betydande fördel föreslås definieras enligt nedan. Se även förslag för begreppet klinisk överlägsenhet.*

LOK har följande specifika förslag som rör säräkemedel och sällsynta tillstånd:

- Att kriterierna för säräkemedelsstatus stramar upp tolkningen av sällsynthet för att bättre reflektera den vetenskapliga och teknologiska utveckling som sker mot precisionsmedicin och individanpassad behandling samt som ett verktyg för att begränsa förekomsten av s k salami slicing, genom en **justering** i artikel 63.1(a) i nya förordningen. Gränsen för sällsynthet föreslås begränsas till 1/10 000 personer, i stället för dagens 5/10 000 personer. Som tillägg föreslås att kriteriet för sällsynthet försätts med ett maxtak avseende det totala ackumulerade antalet personer som är drabbade av tillståndet eller tillstånden som omfattar ett läkemedels säräkemedelsstatus. Detta bör inte överstiga 5/10 000 personer inom EU.
- Att EMA:s möjligheter att rekommendera avsteg från kriteriet om sällsynthet samt Kommissionens möjligheter att anta delegerande akter som avviker från antagna kriterier för säräkemedelsstatus tas bort eller mycket tydligt begränsas. Detta medför att bland annat artiklarna 63.2–3 i nya förordningen (och eventuella följdändringar) **tas bort eller justeras**.
- Att kriterierna för säräkemedelsstatus reflekterar det faktum att andra behandlingsalternativ inte finns inom terapiområdet (inte bara läkemedel som godkänts för den europeiska marknaden), samt att ett läkemedels fördel definieras utifrån demonstrerat kliniskt mervärde. LOK föreslår en **justering** i artikel 63.1(b) i nya förordningen (och eventuella följdändringar): Det finns ingen tillfredsställande metod – godkänt läkemedel eller annat etablerat behandlingsalternativ – för diagnostik, prevention eller behandling av det aktuella tillståndet, eller när en sådan metod finns, ska läkemedlet ha ett demonstrerat kliniskt signifikant mervärde för de patienter som berörs av tillståndet (eller motsvarande formuleringar).

LOK har följande specifika förslag som rör centrala begreppsdefinitioner med koppling till uppfyllda medicinska behov och säräkemedelsstatus:

- Att det i förslaget odefinierade begreppet "exceptionella terapeutiska framsteg" definieras, genom **tillägg** i artikel 2 i nya förordningen (och eventuella följdändringar). LOK föreslår att 'exceptionella terapeutiska framsteg' likställs med "i studier demonstrerade framsteg för diagnos, prevention eller behandling av en livshotande, allvarligt försvagande eller allvarligt och kroniskt tillstånd som innebär att en betydande del av målpopulationen kan leva liv i god

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

hälsa, oberoende av andra vårdinsatser” (eller motsvarande som reflekterar signifikant innovationshöjd och hög angelägenhetsgrad).

- Att definitionen av begreppet ”betydande fördel” (significant benefit) ändras så att det bättre reflekterar faktiskt påvisad fördel över bästa etablerad behandling, genom en **justering** i artikel 2.7 i nya förordningen (och eventuella följdändringar). LOK föreslår att ’betydande fördel’ likställs med ”en kliniskt relevant och i studier demonstrerad fördel över bästa etablerad behandling, eller ett i studier demonstrerat betydande kliniskt signifikant bidrag till patientvården av ett säräkemedel, om ett sådant bidrag gynnar en betydande del av målpopulationen” (eller motsvarande som reflekterar kliniskt signifikant fördel i relation till tillgängliga behandlingsalternativ).
- Att definition av begreppet ”klinisk överlägsenhet” (clinically superior) ändras så att det bättre reflekterar reell klinisk överlägsenhet i termer av ett läkemedels effekt och säkerhet, genom att **ta bort** referensen till ”undantagsfall” i artikel 2.8.c i nya förordningen.

Läkemedel för barn

Kommissionens förslag innehåller också bestämmelser avseende barnläkemedel. LOK anser att det är välbehövligt med **stimulansåtgärder för utveckling av läkemedel till barn** då en stor del av läkemedelsanvändningen till barn är off-label, dvs. användning sker utanför godkänd indikation. Det är positivt att relevanta pediatrika prövningsprogram premieras. Det är dock angeläget att incitament och konkurrensbegränsande skyddsmekanismer även här styr mot verkligt ouppfyllda medicinska behov, utgår från robusta evidenskrav och säkerställer kliniskt mervärde. Genom de förslag som presenteras i detta remissyttrande ser LOK dessutom stora möjligheter att stärka lagstiftningen så att regulatoriskt missbruk såsom salami slicing kan förebyggas även inom det pediatrika området. LOK ser vidare positivt på EMA:s uppdrag att sätta samman ett europeiskt nätverk med pediatrikt fokus för att stödja framtagande av relevanta läkemedel där behandling idag saknas. Detsamma gäller förslaget om att studier på barn som genomförs i tredje land bör föras in i den europeiska kliniska prövningsdatabasen.

Incitament för företagen: Konkurrensbegränsande dataskydd och marknadsexklusivitet

Lagförslaget syftar till att stärka den europeiska läkemedelsmarknadens roll som attraktiv och innovativ marknad för läkemedelsföretagen. Samtidigt finns en vilja att möjliggöra tidigare marknadstillträde för generika och biosimilarer. Detta har Kommissionen försökt åstadkomma genom en förkortning av standardperioden för det **regulatoriska dataskyddet och marknadsskyddet** som erbjuds nya läkemedel, från 10 till 8 år, dock med utökade möjligheter till förlängningar av maxtiderna för dessa skydd, från 11 till 12 år. Särskilda bestämmelser kommer också att gälla för säräkemedel för att främja forskning och utveckling av säräkemedel och läkemedel som uppfyller kriterierna om ouppfyllda medicinska behov. Standardperioden för **marknadsexklusivitet** – ensamrätt på marknaden – för dessa läkemedel föreslås variera mellan 9–13 år, jämfört med dagens 10–12 år. Läkemedel som beviljats säräkemedelsstatus och som godkänns baserat på bibliografidata erhåller 5 års marknadsexklusivitet. Detta är en del av det prestationsbaserade incitamentssystemet – en form av trappstegsmodell innehållande olika former av marknadsfördelar – som Kommissionen föreslår.

Samtidigt utvidgas det s k **”BOLAR-undantaget”** på sätt som innebär att i princip utbytbara läkemedel som generika, biosimilarer och hybrider kan utvecklas och förberedas för introduktion på marknaden. Undantaget begränsas dock av patentskydd och tilläggsopatent (sammantaget 25 år) och exkluderar möjligheten till faktiskt introduktion på marknaden. LOK ställer sig därför frågande till hur

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

stor den reella effekten på utbytbarhet och konkurrens faktiskt kommer att vara avseende BOLAR-undantagets utvidgning.

LOK understryker att det är viktigt att Europa fortsätter att vara en attraktiv marknad för företagen att investera i och introducera läkemedel på. Men detta är inte ett självändamål i sig om läkemedlen inte når hela vägen till patienter som behöver dem. Förutom att stimulanser och konkurrensbegränsande skyddsmekanismer bör vara mer träffsäkra och riktade mot verkliga behandlingsskalor är det också viktigt att konkurrensbegränsande skydd inte står i vägen för en sund konkurrens på den europeiska marknaden eller hindrar tillgång till diversifierade – rimligt prissatta – behandlingsskalor inom olika terapiområden. Det är också viktigt att marknadsfördelar som beviljats genom konkurrensbegränsande skydd inte missbrukas på ett sätt som påverkar sortimentsbredd och tillgång på läkemedel negativt eller driver läkemedelspriserna uppåt eller undergräver nationella hälso- och sjukvårdssystemens möjlighet till konkurrensutsättning, prispress och långsiktig hållbar kostnadsutveckling för läkemedel.

LOK stödjer en generell förkortning av standardperioderna för dataskydd och marknadsexklusivitet. Det är också positivt att marknadsexklusivitet föreslås utgå från substans och tiden från första marknads godkännande, och inte längre per läkemedelsprodukt. LOK är dock tveksam till den föreslagna trappstegsmodellen då denna skapar osäkerhet kring när skyddstider faktiskt löper ut, vilket riskerar bli hindrande i sig vad gäller konkurrens och introduktion av utbytbara läkemedel. Vidare är de föreslagna trösklarna för förlängning väldigt låga vilket i praktiken innebär hög sannolikhet att maxtiderna kommer nyttjas till fullo av företagen. Detta förefaller kontraproduktivt för en fungerande, attraktiv marknad där även konkurrerande företag med utbytbara läkemedel ska kunna verka. Ett större helhetsperspektiv behövs vad gäller utformningen av denna typ av stimulanser, t ex med större fokus på att premiera företag som förlägger produktion och lagerhållning i Europa, som säkerställer robusta leveranskedjor och förebygger läkemedelsbrist, som inte bara lanserar läkemedel genom registrering av pris utan som faktiskt tillhandahåller läkemedel som används i hälso- och sjukvården och kommer patienter tillgodo.

LOK anser slutligen att det är rimligt att företag som beviljas konkurrensbegränsande skydd i EU, i högre utsträckning än vad som sker idag, bör hållas explicit ansvariga gentemot EU:s konkurrensregler. LOK föreslår därför en tydligare koppling mellan läkemedelslagstiftningen och konkurrensregelverket och att företagets agerande på marknaden kontinuerligt ska granskas i ljuset av artikel 102 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt.

LOK har följande specifika förslag som rör de konkurrensbegränsande skydden:

- Att de konkurrensbegränsande skyddsperioderna för det regulatoriska dataskyddet (6 år) respektive marknadsskyddet (2 år) i artiklarna 80.2 och 81.1 i nya direktivet förkortas enligt Kommissionens förslag men att de olika föreslagna förlängningarna av dataskyddstider i artiklarna 81.2–3 och 82 i nya direktivet (och eventuella följdändringar) **tas bort**.
- Att förhindra överstimulans av salami slicing och för att förhindra alltför generösa konkurrensbegränsande skydd på redan etablerade behandlingsskalor genom att det 4-åriga dataskyddet för repurpose av redan etablerade läkemedel tas bort och att det nuvarande 1-åriga dataskyddet under "well-established use" istället kvarstår. Detta kan ske genom en **justering** i artikel 84 i nya direktivet (och eventuella följdändringar). För att minimera risken för otillbörliga prishöjningar och marknadsmissbruk vid repurpose föreslås ett **tillägg** i samma artikel, som definierar villkor om fortsatt tillhandahållande av det etablerade läkemedlet med hänsyn till den ursprungliga indikationen, utan att direkt eller indirekt ålägga oskäliga ändringar i pris- eller avtalsvillkor i medlemsländerna.

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

- Att stärka styrningen av konkurrensbegränsande skydd för företag som bedriver forskning och utveckling av genuint innovativa läkemedel, genom att exkludera förslaget om fem års marknadsexklusiviteten för läkemedel som godkänns enbart på bibliografidata. Detta innebär att artikel 71.2(c) i nya förordningen (och eventuella följdändringar) **tas bort**.
- Att öka transparens kring löptider avseende olika typer av konkurrensbegränsande skydd, genom att tillskriva EMA uppgiften att etablera, uppdatera och förvalta en publik databas med tydlig redovisning av beviljade skydd och skyddsperioder för europeiskt marknadsgodkända humanläkemedel, genom **tillägg** i artikel 138 i nya förordningen (och eventuella följdändringar).
- Att stärka läkemedelsmarknadens fungerande och verka för sund konkurrens genom att inkludera en tydligare koppling mellan konkurrensbegränsande skyddsperioder som beviljas under läkemedelslagstiftningen och EU:s konkurrensregelverk, genom **tillägg** i t ex nya direktivets artiklar 80–84 samt nya förordningens artiklar 71–72 (och eventuella följdändringar). Denna typ av tillägg bör tydliggöra och förstärka företagens specifika ansvar för en sund uppförandekod på den europeiska läkemedelsmarknaden, i syfte att motverka missbruk av marknadsfördelar, oskäliga återkallanden eller begränsningar av tillgängliga läkemedel i medlemsländerna, eller annat agerande som blockerar eller snedvrider konkurrensen på läkemedelsmarknaden. Lagförslaget bör vidare tydliggöra Kommissionens roll att löpande monitorera efterlevnad av artikel 102 i Fördraget om Europeiska unionens funktionssätt på läkemedelsmarknaden och ansvar att omedelbart vidta korrigerande åtgärder som ändring eller återkallade av dataskydd och marknadsexklusivitet.

LOK har följande specifika kommentarer som rör förslag om förlängda skyddstider:

- Kommissionens förslag om tilläggsskydd motsvarande 2 års dataskydd samt 12 mån marknadsexklusivitet avser att stimulera lansering och tillhandahållande i alla medlemsländer (artiklarna 81.2(a) och 82.1 i nya direktivet samt 72.1 i nya förordningen). Detta är bra men bör inte generera extra skyddstider. Beviljande av marknadsgodkännande bör rimligtvis gå hand-i-hand med intentionen att lansera läkemedlet och ett ansvar att säkerställa kontinuerlig och tillräcklig leverans i hela distributionskedjan. Detsamma bör gälla krav på åtgärdsplaner för att förhindra läkemedelsbrist. Vidare bör begreppet lansering definieras och kopplas till länder som anger att de har behov av lansering. Extra skyddstid bör inte vara möjligt enbart i utbyte mot registrering av ett läkemedels pris enligt referens till Direktiv 89/105/EEG då det inte per automatik innebär att läkemedlet blir tillgängligt (artikel 82.2 i nya direktivet samt artikel 72 i nya förordningen).
- Kommissionens förslag om tilläggsskydd motsvarande sex månaders dataskydd respektive den 10-åriga marknadsexklusiviteten avser att stimulera läkemedelsutveckling för uppfyllda medicinska behov (artiklarna 81.2(b) i nya direktivet och 71.2(b) i nya förordningen). Här vill LOK se stramare definitioner av refererade begrepp för att säkerställa att skyddstiderna beviljas läkemedelsföretag som bidrar till att adressera verkligt uppfyllda medicinska behov och faktiska behandlingssgap i hälso- och sjukvården. *Se LOK:s förslag till justering i bland annat artiklarna 83.1 i nya direktivet och 70.1 i nya förordningen i ovan avsnitt om sÄrläkemedel.*

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

- Kommissionens förslag om tilläggskydd motsvarande sex månaders dataskydd avser stimulera läkemedel med nya aktiv substans som godkänns utifrån jämförande studier (artikel 81.2(c) i nya direktivet). Detta är bra men bör vara en gyllene standard för insamling av data inför marknadsföringsgodkännande. Ska företag beviljas extra skydd bör det åtminstone framgå i lagtexten (inte bara i referens till framtida vetenskapliga råd från EMA) att komparativa studier ska vara blindade och gälla i jämförelse med en aktiv komparator och/eller bästa etablerad behandling. Jämförelse med placebo exkluderat.
- Kommissionens förslag om tilläggskydd motsvarande 12 månaders dataskydd 12 + 12 månaders marknadsexklusivitet avser stimulera läkemedel med utökade (nya) indikationer som adresserar någon av de två nivåerna av ouppfyllda medicinska behov (artikel 81.2(d) i nya direktivet och 72.2 i nya förordningen). Detta är bra såvida stramare definitioner av dessa begrepp introduceras. *Se LOK:s förslag till justering i bland annat artiklarna 83.1 i nya direktivet och 70.1 i nya förordningen i ovan avsnitt om sär läkemedel.*
- Kommissionens föreslagna incitamentsmodell består i huvudsak av positiva incitament riktade mot företag med nya läkemedel. Det är här viktigt att generika-/biosimilarföretagens viktiga roll på läkemedelsmarknaden inte tas för given. Vidare noteras att det i lagförslaget finns flera verktyg för att bevilja skydd, men få verktyg för att återkalla dataskyddstider eller marknadsexklusivitet liksom det förslag som Kommissionen själv lagt fram i avsnittet om prioriterade antimikrobiella medel (artikel 42.2 i nya förordningen). Vidare noteras att alla tilläggskydd förutom lansering är kopplade till tidpunkten för marknadsgodkännande och inte till företagets agerande och prestation på marknaden efter marknadsgodkännande. Incitament som premierar företag med bevisad uthållig kapacitet och förmåga att leverera läkemedel i fungerande distributionskedjor, ex-post, skulle t ex kunna utgöra ett verktyg för att stimulera leveranssäkerhet och ställer högre krav på företag innan beviljande av skydd.

2. Rimlig prissättning (affordability)

Kommissionens lagförslag omfattar ett antal åtgärder som syftar till att bidra till rimligare priser. LOK stödjer intentionen i förslagen men gör bedömningen att de konkreta förslagen inte adresserar problematiken i medlemsländerna i tillräcklig utsträckning. Ökad insyn i forskning- och utvecklingskostnader är önskvärt men den åtgärd som föreslås kommer endast ge en partiell transparens och därmed en inkomplett bild av verkligheten. BOLAR-undantagets positiva effekter bedöms, till viss grad, kunna upphävas genom t ex patentskydden. Under nuvarande lagstiftning har det blivit tydligt att företag som åtnjuter konkurrensbegränsande skydd många gånger kan verka helt utan konkurrensutsättning inom sina marknadssegment, och detta under väldigt lång tid. Frånvaro av konkurrens är också ett marknadsmisslyckande. Detta gäller inte minst sär läkemedel.

LOK har själv erfarit de ohållbara ekonomiska konsekvenserna som kan uppstå vid introduktion av nya sär läkemedel. För den sällsynta och allvarliga – dödliga – Skelleftesjukan har behandlingens kostnader ökat från ca 15 000 kr per patient och år för licensläkemedlet Diflunisal, till en årlig oförhandlad kostnad på 3,1–4,4 miljoner kronor per patient och år för de läkemedel som godkändes 2018 (Tegsedi och Onpattro), vilket gör att det verksamma licensläkemedlet inte längre får användas av regulatoriska skäl. Vid denna typ av introduktion är undanträngningseffekter av annan vård och hälsa ofrånkomliga. De negativa effekterna kan dock begränsas genom rimligare prissättning från läkemedelsföretagen.

Ur ett hälso- och sjukvårds- och betalarperspektiv är frågan om **rimlig prissättning (affordability) tätt förknippad med hela det regulatoriska systemets fungerande** och en förutsättning för att patienter

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

ska få tillgång till läkemedelsbehandling om den är indicerad. Acceptabla och förutsägbara minimikrav på robusta kliniska studier och tillförlitlig evidens vid marknadsgodkännande ger större möjligheter att värdera läkemedel i medlemsländerna. Mer träffsäkra stimulanser främjar innovation och nya läkemedel inom områden där verkliga behandlingsgap finns, utan onödig konkurrensbegränsning som tränger undan äldre, väletablerade och viktiga läkemedel samt utbytbara läkemedel som generika och biosimilarer. God konkurrens och mångfald av läkemedel – inklusive icke-kommersiella läkemedel och behandlingsalternativ – inom terapiområden ger behandlande kliniker fler verktyg vid valet av behandling och minskar sårbarheten vid tillfälliga bristsituationer. Det ger dessutom möjlighet för betalare att konkurrensutsätta läkemedel och därmed verka för rimlig prissättning. Stimulansåtgärder för att främja forskning inom såväl akademi som av icke-kommersiella aktörer samt incitament för hälso- och sjukvården att bedriva innovation är andra sätt för att täcka behandlingsgap inom mindre lönsamma terapiområden.

LOK lämnar i detta remissyttrande förslag och kommentarer som går i denna riktning och som bedöms kunna bidra till en **bättre balans mellan lagstiftningsförslagets "tre A:n"**. Även om prissättning och subvention räknas som nationell kompetens anser LOK att nuvarande förslag i läkemedelslagstiftningen omöjliggör detta. Det finns en stor outnyttjad potential att använda läkemedelslagstiftningen som styrmedel för att bidra till överkomliga läkemedelspriser i medlemsländerna – något som bättre bör framkomma i det slutliga lagförslaget. LOK vill också se en **tydligare koppling till EU:s konkurrensregelverk** och att företagens agerande på den europeiska läkemedelsmarknaden kontinuerligt ska granskas i ljuset av artikel 102 i Fördraget om Europeiska unionens funktionssätt. Särskilt fokus bör vara på företagets ansvar för en sund uppförandekod och aktivt arbete för att motverka missbruk av marknadsfördelar genom direkta eller indirekta orättvisa pris- eller handelsvillkor, oskäliga återkallanden eller begränsningar av tillgängliga läkemedel i medlemsländerna, eller annat agerande för att blockera eller snedvrída konkurrensen på marknaden. *Notera LOK:s specifika förslag under avsnitten ovan.*

3. Tillgängliga läkemedel (availability) – förhindrande av bristsituationer

Målsättningen med förslaget är att bättre kunna motverka läkemedelsbrist och garantera försörjningstryggheten för läkemedel. Samtidigt föreslås Kommissionen kunna anta delegerade akter och genomförandeakter för att komplettera lagstiftningen. Detta innebär att förslagets konsekvenser blir svårtolkade. Yttrandet här gäller endast de förslag som Kommissionen konkretiserat.

LOK välkomnar ett **tydligare europeiskt samarbete gällande kritiska restsituationer** som kan säkerställa en robust läkemedelsförsörjning och därmed en hög vårdkontinuitet och kvalitet för den europeiska befolkningen. Förslaget innebär en ambitiös organisatorisk och kommunikativ struktur för att identifiera, rapportera och hantera kritiska läkemedelsbrister. LOK är tveksam till att de åtgärder som föreslås i förslagen kan hantera de diversifierade orsaker som föreligger för läkemedelsbrister. Inte heller synes de tillräckligt konkreta för att få effekt. I vissa delar förefaller åtgärderna tandlösa. LOK vill samtidigt betona vikten av att balansera sanktionerande åtgärder med incitament och förutsättningar för företagen att behålla en sortimentsbredd på marknaden, inte minst för mindre och medelstora företag. Förslagen får inte heller äventyra tillgången till viktiga men kanske mindre lönsamma väletablerade läkemedel. Till exempel har flera viktiga antibiotika avregistrerats de senaste åren. För nyare läkemedel är det dock viktigt att beviljande av konkurrensbegränsande skydd används varsamt som ett sätt att säkerställa diversifierad tillgång på konkurrerande utbytbara läkemedel samt liknande läkemedel inom samma terapiområden.

LOK har följande specifika kommentarer som rör förslag om läkemedelsbrister:

- Kommissionens förslag om **kritiska listor och möjligheten att monitorera risk för brist** är i grunden bra. Samtidigt ställer sig LOK frågande till om en lista med kritiska läkemedel är rätt

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

utgångspunkt för bevakning – inte minst vad gäller möjligheten att upprätthålla relevans och aktualitet. LOK befarar också att alltför detaljerade krav på rapportering av läkemedelsbrister kan minska incitamentet för företagen att bibehålla en önskad sortimentsbredd. Risken finns också att läkemedel som inte är upptagna på listan över ”kritiska” läkemedel, men som är minst lika viktiga läkemedel, inte följs lika noga avseende riskerna för brist. LOK välkomnar tydliggörandet av läkemedelsföretagets ansvar för tillgänglighet och uppkomna bristsituationer och vill understryka att det är viktigt att säkerställa att parallellimportörer också omfattas av samma regelverk. Information om planerade och temporära brister är en förutsättning för hälso- och sjukvårdens fungerande. Däremot anser LOK att förslaget är otydligt när det gäller kopplingen mellan ansvar och konsekvenser samt eventuella sanktioner om företagen brister i sin information eller upprättande av planer för att förebygga och hantera bristsituationer.

- Kommissionen förslag om styrgrupp för att hantera läkemedelsbrist (MSSG) som ska kunna ge **rekommendationer på åtgärder för att lösa eller mildra effekterna** av en kritisk bristsituation till läkemedelsföretag, enskilda medlemsstater, kommissionen samt representanter för hälso- och sjukvård behöver säkerställa att rekommendationer anpassas till målgrupp och marknad. Alla åtgärder kommer inte passa alla marknader då förutsättningarna i medlemsländerna varierar stort. Erfarenheter från samordning av kritiska brister på nationell nivå i Sverige visar vidare att det behövs samlad kunskap från både myndigheter, företag och inte minst hälso- och sjukvården för att hitta möjliga lösningar på aktuell kritisk brist. LOK ställer sig därför frågande till hur relevanta och hjälpsamma rekommendationerna från MSSG kommer att vara i praktiken och anser att det är viktigt att lagstiftningen även fortsatt säkerställer möjligheter för varje enskilt medlemsland att kunna anpassa åtgärder och ha en tydlig nationell autonomi att agera inom den enskilda geografiska marknaden. I detta sammanhang vill LOK betona vikten av att Kommissionen säkerställer förmåga att värdera de förslag som kommer från MSSG samt förståelse för de olika restsituationernas brådskande natur och olika förutsättningar. En kritisk restsituation kan utvecklas mycket snabbt med en eskalerande marknadskonkurrens mellan de olika medlemsländerna. En onödig byråkratisk process som förlänger beslutstider är inte en önskvärd lösning.
- Kommissionen förslag om **rapporteringsvägar mellan olika myndigheter och nya regulatoriska instanser** bedöms innebära en risk för en omfattande byråkratisk process. En alltför komplex organisation för övervakning, rapportering och beslut riskerar att skapa en hantering som inte håller jämna steg med marknadens snabba utveckling som många gånger kräver snabba åtgärder och beslut för att säkra tillgången till läkemedel. Arbetsfördelning behöver därför förtydligas och förenklas. Förslaget om olika administrativa vägar för rapportering av en restsituation beroende på vilken typ av godkännande produkten har, bedöms omständligt och ökar riskerna för informationsluckor, dubbelarbete och omotiverade förseningar. All information om kritiska brister bör därför rapporteras av läkemedelsföretag i en och samma databas så att samma information finns tillgänglig för både EMA och de nationella myndigheterna samtidigt. De styrande kriterier och metoder som EMA föreslås kunna besluta om behöver kunna anpassas nationellt för att skapa meningsfull rapportering och användbar information.

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

- Kommissionens förslag om att **göra information om kritiska brister tillgänglig på flera nivåer** (medlemsländer, sjukvård och patienter) är positiv. Det kan dock redan på nationell nivå konstateras att det kan vara svårt att tolka och värdera den information som idag finns tillgänglig. De olika medlemsländerna har dessutom olika rekommendationer och olika terapitraditioner vilket gör informationen ännu mer svårvärderad. Publik information måste anpassas till målgruppen för att undvika hamstringsbeteende och förvärrar bristsituation.

4. Miljömässig hållbarhet

Läkemedel kan skada miljön och människors hälsa. Förekomst av antimikrobiella läkemedel i miljön bidrar till att driva på problematiken med antimikrobiell resistens. Kommissionen menar att nuvarande regler är för svaga och föreslår flera åtgärder. I syfte att motverka läkemedels negativa påverkan på miljön föreslås i reformen ett flertal skärpta krav.

LOK ställer sig positiv till att ett flertal förslag till **miljömässiga förbättringar** lyfts fram och ser att de kommer att ha positiva effekter på både miljö och folkhälsa. LOK menar dock att förslagen inte är tillräckliga och att det krävs mer för att uppnå de mål om en giftfri miljö, hälsa och rent vatten som finns på såväl global, europeisk som nationell nivå.

LOK har följande specifika förslag som rör den miljömässiga hållbarheten:

- att miljöaspekten inkluderas i nytta-/riskvärderingen inför ett godkännande av ett humanläkemedel på motsvarande sätt som görs för veterinära läkemedel. Det bedöms som mindre sannolikt att det skulle leda till att negativa miljöeffekter, som enda skäl, skulle åsidosätta tydliga kliniska fördelar inklusive otillfredsställda medicinska behov för humanläkemedel. Införandet skulle kunna inriktas på att väga in de förväntade terapeutiska fördelarna mot miljöpåverkan, med särskild hänsyn till om det redan finns alternativa och likvärdiga behandlingar med mindre miljöpåverkan tillgängliga. I USA tar FDA (Food and Drug Administration) hänsyn till resultaten från miljöriskbedömningarna vid nytta-/riskvärderingar för humanläkemedel. I USA måste också det sökande företaget överväga riskerna med utsläpp vid tillverkning. Att inkludera miljöaspekten i nytta-/riskvärderingen skulle dessutom vara mer i samklang med att risk i det nya förslaget omfattar såväl miljö som folkhälsa.
- att miljöriskbedömningarna avser risk för alla läkemedel som innehåller samma aktiva substans (API; active pharmaceutical ingredient) om flera godkända. I dagsläget beaktas endast miljörisk på beräknad användning av den läkemedelsprodukt som utredningen avser. Detta missar den kumulativa effekten av en API.
- att miljöutsläpp utöver AMR vid tillverkning inklusive gränsvärden för utsläpp anges. Förslaget är att detta inkluderas i GMP (Good Manufacturing Practice) eller annan lagstiftning som kan påverka tillverkning och utsläpp som sker också i länder utanför EU.
- att miljöriskbedömningar av läkemedel, som med nuvarande lagstiftning (EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2) endast inkluderar risk vid användning av läkemedel, också inkluderar miljörisk vid tillverkning. Riskreducering kan behövas i alla faser av ett läkemedels livscykel, dvs. från tillverkning, via användning hos patienter, till kassation av läkemedel och hantering av avloppsvatten. På motsvarande sätt är det också önskvärt att inkludera klimatpåverkan genom läkemedels koldioxidavtryck utifrån ett livscykelperspektiv.

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

- att det finns med om ökad datatillgänglighet och transparens om miljöaspekter för läkemedel genom att miljöriskbedömningarna i sin helhet görs offentliga och genom en publik EU-databas med samlad, uppdaterad information per aktiv substans inklusive övervakningsdata.
- att öppenhet i leveranskedjan bör vara obligatorisk för läkemedelsprodukter som marknadsförs i EU vilket är en förutsättning för att miljöpåverkan längs leveranskedjan ska kunna spåras. I Nya Zeeland finns för alla godkända läkemedel information om leveranskedjan i en öppen databas, vilket talar för att ett liknande system kan införas även inom EU.
- att det finns en koppling till annan lagstiftning, såsom prioämnesdirektivet (2008/105/EC), grundvattendirektivet (2006/118/EC), industriutsläppsdirektivets (IED, 2010/75/EU) och havsmiljödirektivet (2008/56/EG) och att sådana läkemedel exempelvis är/blir receptbelagda.

5. Antimikrobiella medel (AMR) – Hantera antibiotikaresistens

Antibiotikaresistens dödar 35 000 personer per år i EU och kostar både onödigt lidande och mycket pengar. Kommissionen framhåller att det idag saknas tillgång till effektiva antimikrobiella läkemedel och incitament för utveckling av dem saknas. Med anledning av detta presenteras flera förslag.

I syfte att **motverka utvecklingen av antibiotikaresistens** föreslås i direktivet ökade krav på den miljöriskbedömning som ska göras inför ett godkännande för utveckling av antimikrobiella läkemedel avseende tillverkning, användning och destruktion. Vidare föreslås att läkemedel som innehåller antibiotika som huvudregel ska vara receptbelagda, att det i läkemedelsförpackningar ska finnas särskild information om antibiotikan samt att den som innehar godkännandet ska ta fram utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal. För att **främja innovation för antimikrobiella läkemedel** förslår kommissionen en tillfällig mekanism som ger möjligheten att bevilja en överförbar **dataskyddskupong ("voucher")** på ett års extra dataskydd, till företag som lyckas ta fram nya typer av prioriterade antimikrobiella läkemedel. Dessa kuponger är förenade med strikta villkor men kan användas för alla läkemedel som ett företag har erhållit marknadsgodkännande för, eller överförs till ett annat företag. Systemet föreslås att användas för max 10 antimikrobiella läkemedel i max 15 år från lagstiftningens ikraftträdande, för att sedan utvärderas.

LOK anser att det är positivt att EU-gemensamma åtgärder skalas upp för att möta den globala utmaningen med antibiotikaresistens. LOK saknar dock stimulansförslag som innebär att viktiga antibiotikaläkemedel stannar kvar på marknaden. LOK är också skeptisk till förslaget om överförbara vouchers för dataskydd då det både är mycket osäkert om detta verkligen kommer leda till fler prioriterade antibiotika samt bedöms vara förknippat med stor oförutsägbarhet vad gäller de ekonomiska konsekvenserna ur ett betalarperspektiv. En andrahandsmarknad av vouchers som söker sig till läkemedel med redan omfattande försäljningskostnad är sannolik.³ Enligt LOK:s bedömning innebär införandet av vouchers en indirekt och oförutsägbar form av finansiering vars kostnader hamnar på hälso- och sjukvården.

Ett alternativ till vouchers är den så kallade "Netflixmodellen" som har testats och utvärderats av svenska Folkhälsomyndigheten. Detta är en modell där läkemedelsföretagen garanteras en minimiintäkt i ersättning i utbyte mot att företagen håller ett definierat säkerhetslager och garanterar leverans av produkterna inom en fördefinierad tid efter beställning. Ersättningen är oberoende av den faktiska antibiotikaanvändning och försäljningsintäkter. Folkhälsomyndighetens utvärdering av pilotstudien konstaterar att ersättningsmodellen varit både ändamålsenlig och

³ För att synliggöra hur de faktiska kostnaderna kan påverkas av vouchersystemet har Medicines for Europe gjort beräkningar som visar att merkostnader för ett års extra dataskydd på läkemedlet Humira skulle ha kostat skattebetalarna 1 miljard Euro.

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

effektiv och bidragit till att fler nya antibiotika kommit ut på marknaden, dessutom tidigare än i andra jämförbara europeiska länder. LOK vill därför att Netflix-modellen utforskas som ett alternativ till förslaget om vouchers. Om förslaget om vouchers trots andra överväganden ändå bedöms genomförbart vill LOK se kompletterande begränsningar för att dämpa de negativa ekonomiska konsekvenserna för det europeiska betalarkollektivet.

LOK har följande specifika förslag som rör stimulans av antimikrobiella läkemedel:

- Att förslaget om överförbara dataskyddskuponger (vouchers) för antimikrobiella läkemedel **tas bort** (artiklarna 40–43 i nya förordningen) och ersätts med införandet av en mer transparent och förutsägbar modell såsom t ex Netflix-modellen eller motsvarande.
- Om förhandlingarna av det slutgiltiga lagförslaget ändå resulterar i att vouchersystemet kvarstår föreslås att de negativa ekonomiska konsekvenserna med vouchers begränsas genom ett maxtak på den årliga globala bruttototalförsäljningen av läkemedlet där dataskyddet ska användas. Detta tak bör ta hänsyn till historisk försäljning. Vouchers bör inte kunna användas på redan lukrativa läkemedel likt s k "blockbusters" eller "nichebusters". Detta kan justeras genom ett **tillägg** i artikel 41.1 i nya förordningen (och eventuella följdändringar).

6. Avslutande slutsatser: Omfattningen av lagförslaget, nationella undantag och den fortsatta processen

Förslaget i sin helhet innebär en **ökad omfattning av den europeiska läkemedelslagstiftningen** och en ökad centralisering, "harmonisering", av det regulatoriska ramverket för läkemedel. Med en vidgad definition av vad som klassas som ett läkemedel och vilken typ av läkemedel som ska omfattas av lagstiftningen ser LOK en utveckling där allt fler behandlingsmetoder kommer att regleras genom den europeiska läkemedelslagstiftningen. LOK noterar ändringar i definitionen av aktiv substans, justeringar i gen- och cellterapidefinitionerna samt referenser till läkemedel baserade på ämnen av mänskligt ursprung, SOHO-baserade läkemedel (och Kommissionens förslag för men ännu ej antagna "SOHO-förordning", 2022/0216 (COD)). LOK noterar vidare att Kommissionens förslag i väsentliga delar inte är fullständigt.

De **många delegerande akterna och genomförandeakterna** som föreslås innebär i många avseenden en oroväckande oförutsägbarhet utifrån ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. Dessa akter omfattar bland annat möjligheterna till ytterligare ändringar i definitionerna av aktiv substans, hjälpämne, SOHO-baserat läkemedel som inte är ATMP. Detta skulle i praktiken innebära att definitionen av läkemedel ändras, vilket i sin tur påverkar lagstiftningens omfattning. Vidare omfattas även möjligheten till anpassning av dokumentation vid ansökningar om marknadsgodkännande, formerna för regulatoriska sandlådor, justeringar i kriterierna för särlekemedelsstatus av denna typ av akter. LOK noterar även föreslagna genomförandeakter för bland annat sjukhusundantaget och formerna för ansökningar om tillstånd och krav på evidens för kvalitet, säkerhet och effekt för beviljande av ATMP under sjukhusundantaget, datainsamling och rapportering, kunskapsutbyte inom och mellan medlemsländerna, samt formerna för tillverkning och användning av sjukhusundantaget enligt "icke-rutinmässiga förfaranden".

Det är därför **inte fullt möjligt att se helheten och slutresultatet av förslaget**, detta utgör dessutom en **risk för begränsning av det nationella handlingsutrymmet**. LOK ser många fördelar med ett gemensamt regulatoriskt ramverk men även betydande risker om detta blir för långtgående, bland annat att tillgång till och användning av etablerade behandlingsmetoder i svensk hälso- och sjukvård blir beroende av att läkemedel kommersialiseras av företag som väljer att placera dessa läkemedel på den europeiska marknaden. Liknande utveckling har skett för laboratorieanalyser inom sjukvården

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemiddelskommittéer

i och med regleringen av in vitro-diagnostik i den nya IVDR-förordningen och Vävnadsrådet och flertalet regioner har i ett remissvar om den ännu ej antagna SOHO-förordningen som avser reglera kvalitets- och säkerhetsstandarder för ämnen av mänskligt ursprung bland annat skrivit att man befärrar att viss typ av vård i svensk hälso- och sjukvård helt riskerar att upphöra, framförallt vård som bedrivs av mindre enheter. Samma farhåga gäller även för denna lagstiftning. LOK efterfrågar därför ökad förutsägbarhet i det slutliga lagstiftningspaketet och understryker avslutningsvis **vikten av att de olika formerna av nationella undantag värnas**. Legala och administrativa hinder får inte begränsa hälso- och sjukvårdens möjligheter att hitta kliniskt säkra, effektiva och kostnadseffektiva behandlingsalternativ för patienter.

LOK vill särskilt lyfta **sjukhusundantagets betydelse** för de avancerade terapiernas utveckling i Sverige och Europa. För att hälso- och sjukvården ska ha incitament att investera i denna typ av utveckling inom områden med verkligt ouppfyllda medicinska behov – inte sällan kommersiellt olönsamma – är det viktigt med tydliga, förutsägbara och långsiktiga tillstånd. Här handlar det om att värna kompetens, utvecklingsförmåga och innovationskraft inom nationella hälso- och sjukvårdssystem. LOK är positiv till en harmonisering av hur sjukhusundantaget tillämpas i Europa men understryker vikten av slutgiltig nationell autonomi i frågan om sjukhustillverkade ATMP som inte har kommersiellt syfte och anser att viss flexibilitet är nödvändig för att möjliggöra relevanta anpassningar efter nationella behov och förutsättningar. Pågående kliniska studier inom aktuella terapiområden ska inte få begränsa sjukhusundantagets användning. I de fall där marknadsgodkända ATMP-läkemedel finns inom terapiområdet bör produktionstillstånd och användning fortfarande möjliggöras och bedömas i ljuset av ouppfyllda medicinska behov för det aktuella tillståndet. En risk och potentiell konsekvens är annars att **signifikant beslutsfattande flyttas till EU-nivå i jämförelse med tidigare**. Frågan är då om medlemsländernas ansvar för att prioritera och fördela begränsade resurser, besluta om sin hälso- och sjukvårdspolitik samt för att organisera och ge hälso- och sjukvård inskränks i sådan omfattning att ändringarna står i strid med artikel 168, punkt 7 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt. Detta skulle direkt påverka möjligheten till nationell styrning av hälso- och sjukvården samt regionernas förutsättningar att bedriva en effektiv hälso- och sjukvård utifrån medicinska behov och ekonomiska förutsättningar. *Delar som rör den europeiska läkemedelslagstiftningens omfattning och nationella undantag bör därför bevakas extra i den fortsatta beredningen av lagstiftningspaketet.*

LOK har följande specifika förslag som rör lagstiftningens omfattning, nationella undantag och den fortsatta processen för beredning av lagstiftningspaketet:

- Att förekomsten av delegerande akter och genomförandeakter i såväl förordning som direktiv kraftigt begränsas för att tydliggöra lagförslaget faktiska omfattning och betydelse. Inte minst i centralt bärande delar som behöver förutsägbarhet såsom reglerade definitioner, utrymme för nationella undantag, kriterier och förfaranden som rör marknadsgodkännande. Se bland annat kapitel 1–2 i nya direktivet samt kapitel 1, 6–7, 9 och bilaga 1 i nya förordningen. *Notera att hela kapitel 9 i nya förordningen föreslås tas bort från lagstiftningen enligt förslag ovan.*
- Att de olika formerna av nationella undantag från lagstiftningens omfattning värnas och att legala och administrativa hinder inte tillåts begränsa hälso- och sjukvårdens möjligheter att hitta kliniskt effektiva, säkra och kostnadseffektiva behandlingsalternativ för patienter i medlemsländerna. Medlemsländernas mandat att besluta om när, var och hur nationella undantag och icke-kommersiella läkemedelsbehandlingar ska beviljas och tillämpas behöver förbli oinskränkt. En förskjutning av beslut om nationella undantag till EU-nivån anses inte

LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

förenlig med artikel 168, punkt 7 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt. Detta berör i huvudsak artiklarna 1–3 i nya direktivet (och eventuella följdändringar).

Medlemsländernas möjligheter att bevilja och tillämpa sjukhusundantaget för avancerade terapier (reglerat i huvudsak genom artikel 2 i nya direktivet) bör särskilt värnas genom att säkerställa nationell hantering. Ytterligare begränsningar eller byråkratisering av den nuvarande svenska modellen bör undvikas. Likaså ökad administrativ belastning på hälso- och sjukvården. Den genomförandeakt som föreslås i artikel 2.7 i nya direktivet bör ifrågasättas i syfte att säkerställa en tydlig, transparent och förutsägbar reglering i den slutliga lagstiftningen. Kliniska studier eller marknadsgodkända läkemedel inom terapiområden där det kvarstår ouppfyllda medicinska behov får inte utgöra hinder för nationella sjukhusundantag.

- Att regionerna och SKR bjuds in att aktivt delta i det fortsatta arbetet med förhandlingar, justeringar och slutlig formulering av lagstiftningsförslaget, i syfte att säkerställa att tydligare hälso- och sjukvårds- och betalarperspektiv i lagstiftningen.

Dag som ovan

För Nätverket för Sveriges Läkemedelskommittéer (LOK)

Mårten Lindström, överläkare, Ordf. LOK