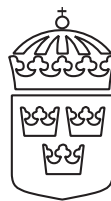


Regeringens skrivelse

2016/17:39



Riksrevisionens rapport om säkra och effektiva läkemedel

Skr.
2016/17:39

Regeringen överlämnar denna skrivelse till riksdagen.

Stockholm den 24 november 2016

Stefan Löfven

Gabriel Wikström
(Socialdepartementet)

Skrivelsens huvudsakliga innehåll

I skrivelsen redovisar regeringen sin bedömning av Riksrevisionens rekommendationer i rapporten *Säkra och effektiva läkemedel – hur hanterar staten läkemedelsindustrins inflytande?* (RiR 2016:9). Vidare redovisas regeringens åtgärder med anledning av rekommendationerna.

Rapporten innehåller slutsatser och rekommendationer som avser regeringen, Läkemedelsverket (LV), Socialstyrelsen och Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). I skrivelsen redovisar regeringen bedömningar och åtgärder inom ramen för de tre rekommendationerna som riktar sig till regeringen. Övriga två rekommendationer tas om hand inom ramen för myndighetsdialoger med berörda myndigheter.

Riksrevisionen rekommenderar regeringen att inte involvera LV i sin innovationspolitik. Regeringen delar inte denna bedömning. Regeringen bedömer att samverkan mellan olika politikområden, så som innovation och hälso- och sjukvård, är av stor vikt för att möta framtidens samhällsutmaningar. I detta arbete har Läkemedelsverket en viktig roll, varför regeringen bedömer att målet om innovationsarbete bör ligga kvar som ett mål i myndighetens regleringsbrev. Samtidigt lyfter Riksrevisionen viktiga frågeställningar. Regeringen kommer därför att ge Läkemedelsverket och andra berörda myndigheter i uppdrag att inventera nuvarande rutiner och arbetssätt, och vid behov revidera dessa, för att säkerställa ett kontrollsystem som hanterar risk för otillbörlig påverkan.

Riksrevisionen rekommenderar regeringen att ge LV tydligare incitament att inte prioritera ner de renodlat säkerhetsorienterade uppgifterna. Regeringen delar inte denna bedömning. LV:s uppgift är att bedöma ett

läkemedels nytta i förhållande till dess risker. Den enskilda patienten och hälso- och sjukvården ska få tillgång till säkra och effektiva läkemedel av god kvalitet, där nyttan väger tyngre än riskerna. Regeringen anser att styrningen av myndigheterna ska bygga på tillit, varför regeringen inte gärna ger uppdrag om prioritering av de instruktionsenliga uppgifterna. Däremot tar regeringen till sig av Riksrevisionens bedömning. Patient-säkerhetsfrågorna, inklusive en väl fungerande biverksrapportering, är generellt angelägna för regeringen. Regeringen bedömer att det inom ramen för den nationella läkemedelsstrategin under 2017 finns möjlighet till uppdrag med bäring på säkerhetsrelaterade frågor.

Riksrevisionen rekommenderar regeringen att ge myndigheterna i uppdrag att samverka för en mer producentoberoende styrning med kunskap. Regeringens delar inte denna bedömning. Regeringens bedömning är att myndigheterna idag samarbetar när det gäller jävsdeklarationer för sina externa experter och har en gemensam upparbetad struktur för sin hantering av detta. Regeringen bedömer också att det ligger i myndigheternas uppgift att samverka, och att goda förutsättningar för detta finns, utan att särskilda uppdrag ges.

1	Ärendet och dess beredning	4
2	Riksrevisionens rekommendationer	4
3	Regeringens bedömning av Riksrevisionens rekommendationer	4
3.1	Regeringen bör inte involvera Läkemedelsverket i sin innovationspolitik	4
3.2	Regeringen bör ge Läkemedelsverket tydligare incitament att inte prioritera ner de redan säkerhetsorienterade uppgifterna	5
3.3	Regeringen bör ge myndigheterna i uppdrag att samverka för en mer producentoberoende styrning med kunskap	7
4	Regeringens åtgärder med anledning av Riksrevisionens rekommendationer	9
4.1	Innovationspolitiken	9
4.2	De säkerhetsorienterade uppgifterna	9
4.3	Producentoberoende styrning med kunskap	9
Bilaga 1	Riksrevisionens granskningsrapport Säkra och effektiva läkemedel Rir 2016:9	11
	Utdrag ur protokoll vid regeringssammanträde den 24 november 2016	104

1 Ärendet och dess beredning

Riksrevisionen har granskat hur staten hanterar läkemedelsindustrins inflytande över statlig läkemedelskontroll och kunskapsstyrning. Resultatet av granskningen redovisas i granskningsrapporten Säkra och effektiva läkemedel – hur hanterar staten läkemedelsindustrins inflytande? (RiR 2016:9), se bilagan. Rapporten publicerades den 9 juni 2016.

Ärendet har beretts inom Regeringskansliet.

2 Riksrevisionens rekommendationer

Riksrevisionen lämnar följande rekommendationer till regeringen:

- Regeringen bör inte involvera Läkemedelsverket i sin innovationspolitik.
- Regeringen bör ge Läkemedelsverket tydligare incitament att inte prioritera ner de redan säkerhetsorienterade uppgifterna.
- Regeringen bör ge myndigheterna i uppdrag att samverka för en mer producentoberoende styrning med kunskap.

3 Regeringens bedömning av Riksrevisionens rekommendationer

3.1 Regeringen bör inte involvera Läkemedelsverket i sin innovationspolitik

Regeringen gör en annan bedömning än Riksrevisionen. Utvecklingen av läkemedel, medicinteknik och informationsteknik är viktig för en modern och effektiv hälso- och sjukvård. Samverkan inom life science-sektorn, mellan näringsliv, forskare och hälso- och sjukvård, har stor betydelse för utvecklingen inom hälso- och sjukvården (prop. 2016/17:1).

Ett av regeringens fem samverkansprogram är inriktat mot life science. Regeringen menar att Sverige har en hög kunskapsnivå och kompetens när det gäller utveckling och produktion. Sverige har dessutom en hälso- och sjukvård av hög kvalitet som omfattar alla och en tradition av samverkan som behöver öka för att lösa de samhällsutmaningar som finns runt hälsa. Regeringen menar att genom nya läkemedel, behandlingsmetoder och medicinsk teknik kan en framtid med en åldrande befolkning, nya hot i form av smittspridning och pandemier samt antibiotikaresistens bemötas.

Regeringens mål för hälso- och sjukvårdspolitiken är att befolkningen ska erbjudas en effektiv hälso- och sjukvård av god kvalitet. En sådan ska vara jämlik, jämställd och tillgänglig (prop. 2015/16:1, bet. 2015/16:SoU1, rskr. 2015/16:102). Det övergripande målet för folkhälsopolitiken är att skapa samhälleliga förutsättningar för en god hälsa på lika villkor för hela befolkningen (prop. 2002/03:35, bet. 2002/03:SoU7, rskr. 2002/03:145). Arbetet med folkhälsopolitiken är sektorsövergripande och för att underlätta arbetet med att nå det övergripande nationella folkhälsomålet har en målstruktur med elva målområden utvecklats, varav två är hälsofrämjande hälso- och sjukvård och skydd mot smittspridning.

Regeringens samlade bedömning är att målen inom hälso- och sjukvårdspolitiken, folkhälsopolitiken och innovationspolitiken inte behöver innebära motsättningar. Tvärtom är samverkan mellan de olika politikområdena av stor vikt för att möta framtidens samhällsutmaningar. I detta arbete har Läkemedelsverket (LV) en viktig roll.

Därmed inte sagt att LV:s innovationsfrämjande arbete är av större vikt än vissa andra delar av verksamheten. Som Riksrevisionen skriver är Läkemedelsverket huvudsakligen en kontroll- och tillsynsmyndighet. Läkemedelsverkets målsättning är att den enskilda patienten och hälso- och sjukvården ska få tillgång till säkra och effektiva läkemedel. Dessa ska vara av god kvalitet, där nyttan väger tyngre än riskerna, och ska användas på ett ändamålsenligt och kostnadseffektivt sätt.

Mot denna bakgrund bedömer regeringen att målet för innovationsarbete bör finnas kvar i Läkemedelsverkets regleringsbrev. Samtidigt anser regeringen att Riksrevisionen lyfter viktiga frågeställningar. Regeringen kommer därför att ge Läkemedelsverket och andra berörda myndigheter i uppdrag att inventera nuvarande rutiner och arbetssätt och vid behov revidera dessa, för att säkerställa ett kontrollsystem som hanterar risk för otillbörlig påverkan. I och med detta svar anser regeringen att frågan är slutbehandlad.

3.2 Regeringen bör ge Läkemedelsverket tydligare incitament att inte prioritera ner de renodlat säkerhetsorienterade uppgifterna

Regeringen delar inte Riksrevisionens bedömning. Inledningsvis vill regeringen förtydliga att det inte finns någon renodlad läkemedelspolitik så som Riksrevisionen antyder. Politik som rör läkemedel finns inom flera områden, hälso- och sjukvård, folkhälsa, innovation, miljö etc. Folkhälsa är därmed ett av flera politikområden, inom vilket den komplexa politiken om läkemedel befinner sig, men inte det huvudsakliga syftet med läkemedelspolitiken som Riksrevisionen skriver.

LV:s uppgift är, som Riksrevisionen också skriver, att bedöma ett läkemedels nytta i förhållande till dess risker. Den enskilda patienten och hälso- och sjukvården ska få tillgång till säkra och effektiva läkemedel. Dessa ska vara av god kvalitet, där nyttan väger tyngre än riskerna, och ska användas på ett ändamålsenligt och kostnadseffektivt sätt.

Det är för regeringen inte tydligt vad Riksrevisionen menar med det renodlade säkerhetsarbetet. Frågor om effekt och säkerhet, eller risk och

nytta, går inte att helt separera då det är balansen mellan de olika värdena som utgör den slutgiltiga bedömningen. Riksrevisionens bedömning att säkerhetsrelaterade frågor inte hanteras på ett tillfredställande sätt tar dock regeringen till sig av.

Kravet på bedömningar av förhållandet mellan nytta och risk löper som en röd tråd genom läkemedelslagstiftningen. Detta krav grundar sig på EU-direktiv då läkemedelsområdet är ett harmoniserat område. EU-direktiven bygger i sin tur på fördraget om Europeiska unionens funktionssätt, både på den rättsliga grunden för folkhälsa (artikel 168) och på den rättsliga grunden för den inre marknaden (artikel 114).

Som exempel på bestämmelser i läkemedelslagen, som genomför EU-direktiven, kan nämnas bestämmelserna för säkerhetsövervakning. LV ska enligt 6 kap. 1 § läkemedelslagen (2015:315) ansvara för ett system för säkerhetsövervakning som har till syfte att samla in, registrera, lagra och vetenskapligt utvärdera uppgifter om misstänkta biverkningar av läkemedel som godkännts för försäljning. Vid utvärderingen ska man i fråga om humanläkemedel beakta även all tillgänglig information som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet när det gäller användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning och när det gäller biverkningar som har samband med exponering i arbetet.

Ett av läkemedelslagstiftningens krav för att ett läkemedel ska godkännas för försäljning är också att förhållandet mellan nytta och risk är gynnsamt. Detta innebär att fördelarna med läkemedlets effekter ska uppväga de kända eller potentiella riskerna med läkemedlet.

Ett läkemedels effektivitet i förhållande till biverkningarna kan, efter att prekliniska studier genomförts, utvärderas genom kontrollerade kliniska prövningar på bl.a. försökspersoner och patienter. Ett läkemedels säkerhetsprofil fastställs som regel med utgångspunkt i kliniska studier. Den prekliniska dokumentationen har främst betydelse inom områden som är omöjliga eller mycket svåra att studera i kliniska prövningar, exempelvis vid bedömningar av om läkemedlet har en fosterskadande effekt, genotoxiska egenskaper eller om det finns risk för cancerutveckling vid långtidsbehandling. Vid en bedömning av förhållandet mellan nytta och risk i ett läkemedel vägs bl.a. resultaten från de prekliniska säkerhetsundersökningarna samman med de kliniska resultaten.

Det finns olika metoder och modeller som kan tillämpas vid bedömningar av förhållanden mellan nytta och risk. Oavsett vilka av dessa metoder eller modeller som används, så är bedömningarna av förhållanden mellan nytta och risk inte sällan komplexa och en rad faktorer ska värderas och vägas in. En av de faktorer som har betydelse för bedömningen är vilket eller vilka sjukdomstillstånd som läkemedlet är avsett att användas för att behandla (läkemedlets indikationer). Generellt sett gäller att toleransen för risker eller kända oönskade effekter av ett läkemedel är högre för allvarliga sjukdomstillstånd. Således kan risker som identifierats vid undersökningarna av ett läkemedel för en viss allvarlig indikation bedömas som acceptabla, medan dessa risker är oacceptabla för mindre allvarliga indikationer.

Ett viktigt led i regeringens arbete med att skapa en mer effektiv offentlig förvaltning, som ger större nytta för medborgare och företag, är den tillsatsreform som regeringen har initierat. Centralt är att i varje styr-

situation agera med så stort förtroende för myndigheternas kompetens och kapacitet som situationen möjliggör. Skr. 2016/17:39

Mot denna bakgrund ser regeringen att LV, snarare än regeringen, utifrån kompetens och bästa förmåga ska prioritera bland de instruktionsenliga uppgifterna. Utöver att styra genom uppdrag kan regeringen följa upp verksamhetens resultat i dialog med myndigheten, något som regeringen gör löpande.

Patientsäkerhetsfrågorna, inklusive en väl fungerande biverksrapportering, är generellt angelägna för regeringen. Detta tar sig bland annat uttryck i den nationella läkemedelsstrategin och dess tillhörande handlingsplan. Inom ramen för det i handlingsplanen specificerade målområdet effektiv och säker läkemedelsanvändning finns aktiviteter med bäring på säkerhetsrelaterade frågor, så som säkrare läkemedelshantering för barn, möjliggörande av elektronisk rapportering av läkemedelsbiverkningar och insatser för att förbättra patientsäkerheten vid det generiska utbytet. I regleringsbrevet för 2016 gav regeringen Läke-medelsverket uppdrag med bäring på dessa aktiviteter och regeringen bedömer att även handlingsplanen för 2017 kommer att generera uppdrag. På liknande sätt har regeringen även gett myndigheten uppdrag i andra utvecklingsområden av särskild betydelse inom myndighetens verksamhetsområde. Ett sådant utvecklingsområde är kopplingen mellan läkemedel och miljö, för ökad medvetenhet och minskad miljöpåverkan.

När det gäller avgiftsmodellen, som Riksrevisionen rekommenderar regeringen att se över, så pågår ett beredningsarbete i Regeringskansliet avseende förordning (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel. Detta arbete kretsar främst kring avgiftsnivåerna och inte kring modellen som sådan. Modellen med avgiftsfinansiering är inte ovanlig i staten. Andra myndigheter där regeringen tillämpar den är till exempel Kemikalieinspektionen och Livsmedelsverket.

Riksrevisionen skriver att avgiftsmodellen medför incitament att av ekonomiska skäl prioritera upp vissa områden på bekostnad av andra. Att anslagsfinansiera den nationella verksamheten skulle dock inte lösa detta då avgiftsmodellen fortsatt tillämpas inom EU-arbetet. Teoretiskt sätt skulle det istället medföra incitament att prioritera upp det internationella arbetet på bekostnad av det nationella, för att öka inkomsterna. Att i dagsläget ersätta en modell där LV tar ut avgifter för att finansiera sin verksamhet bedömer regeringen därmed inte som aktuellt.

3.3 Regeringen bör ge myndigheterna i uppdrag att samverka för en mer producentoberoende styrning med kunskap

Med myndigheterna ovan avser Riksrevisionen Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), Läke-medelsverket och Socialstyrelsen. Med läkemedelsindustrins inflytande avses både skevhet i publicerade studier och anlitande av experter som har relationer till läkemedelsindustrin.

Regeringen delar inte Riksrevisionens bedömning. Regeringen bedömer att de angivna myndigheterna är väl medvetna om den skevhet

som kan finnas när det gäller publicerade studier. SBU hanterar kontinuerligt denna fråga i sina utvärderingar och gör bedömningar av hur viktig frågan är för respektive utvärdering. Frågan om skevhet i publicerade studier är central när det gäller nya läkemedel som inte funnits så länge på marknaden, och dessa hanteras sällan i SBU:s utvärderingar. Idag finns mer information om nya läkemedel publicerad av den europeiska läkemedelsmyndigheten än tidigare, vilket innebär att problemet med tillgång till data är mindre idag än tidigare.

Vidare anlitar SBU experter som sakkunniga och granskare i sina utvärderingar. Det finns exempel på samarbete mellan SBU och LV, t.ex. genom att inkludera utredare från LV som granskare eller sakkunniga i de av SBU:s utvärderingar som rör vissa läkemedel.

Regeringen menar att myndigheterna, när så är lämpligt, bör samverka och att förutsättningarna för detta finns, utan att regeringen behöver ge särskilda uppdrag. Enligt myndighetsförordningen (2007:515) ska myndigheterna till exempel verka för att genom samarbete med myndigheter och andra ta till vara de fördelar som kan vinnas för enskilda samt för staten som helhet.

Den 1 juli 2015 bildades det statliga rådet för styrning med kunskap avseende hälso- och sjukvård och socialtjänst. Rådets syfte är att skapa ett forum för samverkan mellan de myndigheter som ingår i frågor som rör kunskapsstyrning till exempelvis kommuner, landsting och professioner. I och med detta har förutsättningarna för samverkan mellan myndigheterna ytterligare stärkts. De tre myndigheterna Socialstyrelsen, LV och SBU ingår i Rådet.

Det finns även angivet i myndigheternas instruktioner att arbetet med att styra med kunskap ska planeras och utföras i samverkan med andra berörda myndigheter så att den statliga styrningen med kunskap avseende hälso- och sjukvård och socialtjänst är samordnad.

Från huvudregeln att det är regeringen som styr förvaltningsmyndigheterna finns ett viktigt undantag, nämligen att regeringen inte får bestämma vad en förvaltningsmyndighet ska besluta i ett ärende som rör myndighetsutövning mot en enskild eller mot en kommun eller som rör tillämpningen av lag (12 kap. 2 § RF).

Uttrycket tillämpning av lag syftar också på regeringens eller underställda myndigheters verkställighetsföreskrifter och delegerad föreskriftsrätt. Inom detta undantagsområde ska myndigheterna således självständigt fatta sina beslut.

Regeringens tillitsreform syftar till att utveckla formerna för den statliga styrningen genom att balansera behovet av kontroll med förtroende för medarbetarnas verksamhetsnära kunskap och erfarenhet. Reformen är ett led i regeringens arbete för att skapa mer effektiva offentliga verksamheter samt större nytta för medborgarna.

4 Regeringens åtgärder med anledning av Riksrevisionens rekommendationer

Skr. 2016/17:39

4.1 Innovationspolitiken

Regeringen bedömer att Läkemedelsverket även fortsatt ska arbeta innovationsfrämjande. Samtidigt anser regeringen att Riksrevisionen lyfter viktiga frågeställningar. Regeringen kommer därför att ge Läkemedelsverket och andra berörda myndigheter i uppdrag att inventera nuvarande rutiner och arbetssätt, och vid behov revidera dessa, för att säkerställa ett kontrollsystem som hanterar risk för otillbörlig påverkan. I och med detta svar anser regeringen att frågan är slutbehandlad.

4.2 De säkerhetsorienterade uppgifterna

Regeringen avser inte att ge Läkemedelsverket i uppdrag att prioritera upp det renodlade säkerhetsarbetet. LV:s uppgift är att bedöma ett läkemedels nytta i förhållande till dess risker. Den enskilda patienten och hälso- och sjukvården ska få tillgång till säkra och effektiva läkemedel av god kvalitet, där nyttan väger tyngre än riskerna. Vidare anser regeringen att styrningen av myndigheterna bygger på tillit, varför regeringen inte gärna ger uppdrag om prioritering av de instruktionsenliga uppgifterna.

Däremot tar regeringen till sig av Riksrevisionens bedömning. Patient-säkerhetsfrågorna, inklusive en väl fungerande biverksrapportering, är generellt angelägna för regeringen. Regeringen bedömer att det inom ramen för den nationella läkemedelsstrategin under 2017 finns möjlighet till uppdrag med bäring på säkerhetsrelaterade frågor.

Sedan Riksrevisionens rapport inkom till regeringen har ett beredningsarbete inletts med anledning av Läkemedelsverkets skrivelse med förslag till en revidering av förordningen (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel. Detta arbete hanterar avgiftsnivåerna men inte modellen som sådan. Regeringen bedömer att modellen ska kvarstå.

Mot denna bakgrund bedömer regeringen att Riksrevisionens rekommendation är av sådan karaktär att någon åtgärd inte föreslås. I och med detta svar anser regeringen att frågan är slutbehandlad.

4.3 Producentoberoende styrning med kunskap

Regeringens bedömning är att myndigheterna idag samarbetar när det gäller jävsdeklarationer för sina externa experter och har en gemensam utarbetad struktur för sin hantering av detta. SBU har också börjat samarbeta med övriga nordiska länder för att få en större bas att anlita experter från och även Socialstyrelsen har nordiskt samarbete på detta område.

Skr. 2016/17:39

Regeringen bedömer vidare att myndigheterna är medvetna om risken för skevhet i publicerade data och att de utvecklar samarbetet med anledning av detta.

Den pågående myndighetssamverkan inom ramen för rådet för styrning med kunskap och inom ramen för den nationella läkemedelsstrategin kan i sig förväntas leda till ett generellt stärkt samarbete mellan myndigheterna.

Regeringen bedömer inte att Riksrevisionens rekommendation är av sådan karaktär att någon ytterligare åtgärd behövs. I och med detta svar anser regeringen att frågan är slutbehandlad.



Säkra och effektiva läkemedel

– hur hanterar staten
läkemedelsindustrins inflytande?

RIR 2016:9



RIKSREVISIONEN

Riksrevisionen är en myndighet under riksdagen med uppgift att granska den verksamhet som bedrivs av staten. Vårt uppdrag är att genom oberoende revision skapa demokratisk insyn, medverka till god resursanvändning och effektiv förvaltning i staten.

Riksrevisionen bedriver både årlig revision och effektivitetsrevision. Denna rapport har tagits fram inom effektivitetsrevisionen, vars uppgift är att granska hur effektiv den statliga verksamheten är. Effektivitetsgranskningar rapporteras sedan 1 januari 2011 direkt till riksdagen.

RIKSREVISIONEN

ISBN 978-91-7086-400-1

RIR 2016:9

FOTO: SEAN NEL

TRYCK: RIKSDAGENS INTERNTYCKERI, STOCKHOLM 2016



EN GRANSKNINGSRAPPORT FRÅN RIKSREVISIONEN

TILL RIKSDAGEN

DATUM: 2016-05-26

DNR: 31-2013-1196

RIR 2016:9

Härmed överlämnas enligt 9 § lagen (2002:1022) om revision av statlig verksamhet m.m. följande granskningsrapport över effektivitetsrevisionen:

Säkra och effektiva läkemedel

– hur hanterar staten läkemedelsindustrins inflytande?

Riksrevisionen har granskat hur staten hanterar läkemedelsindustrins inflytande över statlig läkemedelskontroll och kunskapsstyrning. Resultatet av granskningen redovisas i denna granskningsrapport.

Företrädare för Socialdepartementet, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) har fått tillfälle att faktagranska och i övrigt lämna synpunkter på ett utkast till rapporten. Riksrevisionen vill tacka referenspersonerna Staffan Andersson, Paul Hjemdahl och Svenne Junker för synpunkter. Riksrevisionen står dock helt för de slutsatser som dras i rapporten.

Rapporten innehåller slutsatser och rekommendationer som avser regeringen, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU).

Riksrevisor Margareta Åberg har beslutat i detta ärende. Revisionsledare Petra Jonvallen har varit föredragande. Revisionsledare Lasse Einarsson och enhetschef Ilinca Benson har medverkat i den slutliga handläggningen.

Margareta Åberg

Petra Jonvallen

För kännedom:

Regeringen, Socialdepartementet

Läkemedelsverket, Socialstyrelsen, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU)

RIKSREVISIONEN

Innehåll

Sammanfattning och rekommendationer	3
1 Inledning	8
1.1 Motiv till granskning	8
1.2 Utgångspunkter	14
1.3 Syfte och avgränsningar	15
1.4 Metod	17
1.5 Begrepp och förkortningar som används i rapporten	18
2 Läkemedelsindustrins inflytande	20
2.1 Industrins informationsövertag	20
2.2 Närheten mellan myndighet och industri	24
3 Läkemedelsverkets kontroll av läkemedel	26
3.1 Läkemedelsverkets uppgift, inriktning och finansiering	26
3.2 Bedömning av ansökan om kliniska prövningar	34
3.3 Bedömning av ansökan om godkännande av läkemedel för försäljning	41
3.4 Bedömning av risk och nytta efter marknadsgodkännande	42
3.5 Att granska och samtidigt främja	48
3.6 Sammanfattande iakttagelser	54
4 Statens styrning med kunskap	57
4.1 Ökade ambitioner att styra med kunskap	57
4.2 Styrning med kunskap på läkemedelsområdet	57
4.3 Myndigheternas korrigering för skevheter i publicerat material	60
4.4 Förutsättningar för utbyte av information mellan svenska myndigheter	67
4.5 Myndigheternas syn på externa experter och risk för förtroendeskada	68
4.6 Sammanfattande iakttagelser	69
Käll- och litteraturförteckning	71
Förteckning över intervjuer och möten	84

Elektroniska bilagor

Till rapporten finns fyra elektroniska bilagor att ladda ned från Riksrevisionens webbplats www.riksrevisionen.se. Dessa kan begäras ut från ärendets akt genom registraturen.

Bilaga 1. Genomförande och metod

Bilaga 2. Nyttor och risker med läkemedel på samhällsnivå

Bilaga 3. Läkemedelskontrollen och oberoende information i riksdagstryck

Bilaga 4. Rättsliga förutsättningar för informationsutbyte mellan myndigheterna

Sammanfattning och rekommendationer

Riksrevisionen har granskat hur staten hanterar läkemedelsindustrins inflytande över statlig läkemedelskontroll och kunskapsstyrning. Granskningen omfattar regeringen, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU).

Motiv till granskning

Regeringen och myndigheterna har en svår uppgift att främja flera olika goda värden som ibland står i konflikt med varandra. Snabb tillgång till nya effektiva läkemedel och tillförlitlig kunskap om läkemedels effekter är värden som ibland står emot varandra. Främjandet av folkhälsa och främjandet av näringsliv kan ibland också vara svårörenliga mål.

Det är i huvudsak läkemedelsföretag som finansierar och utformar stora kliniska prövningar. Läkemedelsföretagen har därmed stort inflytande över hur testerna genomförs och vilka resultat som ska förmedlas till omvärlden genom forskningsartiklar och marknadsföring. Detta ger läkemedelsindustrin ett informationsövertag gentemot övriga aktörer inom läkemedelssektorn. Läkemedelsföretagen investerar samtidigt stora belopp i läkemedelsutveckling och har därför starka incitament för att verka för god avkastning på sina investeringar. Eftersom de granskade myndigheterna fattar beslut eller ger vägledning som påverkar företagets möjligheter till sådan återbäring behöver de vara vaksamma på risken för strategisk påverkan från läkemedelsindustrin. Det är därför nödvändigt att myndigheterna kritiskt granskar den information som lämnas av läkemedelsföretagen.

Syfte

Syftet med granskningen är att undersöka om regeringen och myndigheterna agerar effektivt och med integritet i den statliga läkemedelskontrollen och styrningen med kunskap, och därmed verkar för läkemedelspolitikens primära mål att främja folkhälsan.

Granskningen utgår från två frågeställningar:

1. Genomförs den statliga läkemedelskontrollen på ett sätt som kompenserar för läkemedelsföretagens informationsövertag?
2. Genomförs statens styrning med kunskap på ett sätt som kompenserar för läkemedelsföretagens informationsövertag?

Genomförande

Granskningen bygger på genomgång och analys av riksdagstryck, myndigheters handböcker, instruktioner och processbeskrivningar samt möten och intervjuer med cirka 160 utredare, experter och chefer. Vi har också gjort vissa jämförelser med hur andra europeiska myndigheter hanterar läkemedelsindustrins inflytande.

Granskningens resultat

Att läkemedelsföretagen har ett informationsövertag och många kontaktytor mot myndigheterna är en institutionell utmaning som försvårar myndigheternas uppgift att göra rätt avvägning mellan olika goda värden. För att behålla fokus på folkhälsa, det huvudsakliga syftet med läkemedelspolitiken, behöver regeringen och myndigheterna dels vara medvetna om de institutionella utmaningarnas karaktär, dels göra prioriteringar som speglar denna medvetenhet. Granskningen visar att det finns vissa brister i båda avseendena.

Läkemedelsverket har prioriterat ned viss granskning av läkemedelssäkerhet

Läkemedelsverkets granskning av läkemedlens effekt och säkerhet utgår huvudsakligen från läkemedelsföretagens egna sammanställningar och redovisningar. Det finns en risk att dessa underlag framhäver läkemedlens positiva effekter och tonar ned säkerhetsproblem. När Läkemedelsverket granskar underlagen behöver myndigheten därför vara särskilt vaksam på potentiella säkerhetsproblem. Riksrevisionen har noterat flera exempel på att just renodlat säkerhetsrelaterade uppgifter fått stå åt sidan när Läkemedelsverket ställts inför prioriteringar. Myndigheten har under perioder valt att inte granska företagens säkerhetsrapportering vid flera steg i utredningsprocessen, att endast delvis handlägga biverkningsrapporter från sjukvård och allmänhet och att minska antalet inspektioner av kliniska prövningar. Myndigheten har dessutom länge haft svårt att rekrytera och behålla läkare som arbetar som kliniska utredare, vilket riskerar att gå ut över möjligheten att värna läkemedelssäkerheten.

Läkemedelsverket håller inte tillräckligt isär främjande och kontrollerande funktioner

Läkemedelsverket är huvudsakligen en kontroll- och tillsynsmyndighet. Det innebär bland annat att myndigheten ska se till att läkemedelsföretagens ekonomiska intressen inte går ut över läkemedelssäkerheten. Utöver kontroll och tillsyn har myndigheten till uppgift att underlätta för läkemedelsföretagen att utveckla nya läkemedel. Detta sker främst genom vetenskaplig rådgivning och innovationsstöd till läkemedelsföretag. Att samtidigt kontrollera och främja företagens verksamhet innebär

att det kan uppstå intressekonflikter på myndigheten. Ett vanligt sätt för myndigheter att hantera potentiella intressekonflikter är att hålla isär främjande och kontrollerande uppgifter, så att de får verka oberoende av varandra. Inom Läkemedelsverket finns snarare en tendens till minskat isärhållande av uppgifterna.

Regeringens styrning av Läkemedelsverket sänder dubbla signaler

Regeringen har de senaste åren fört en aktivt innovationsfrämjande läkemedelspolitik som involverar Läkemedelsverket. Därigenom har regeringen successivt ändrat Läkemedelsverkets roll från att huvudsakligen kontrollera och utöva tillsyn till att också främja utveckling av nya läkemedel. Regeringens politik har i vissa avseenden försvårat Läkemedelsverkets redan svåra uppgift att göra avvägningar mellan olika sätt att främja folkhälsan. Den intressekonflikt som finns på läkemedelsområdet har alltså tydligare byggts in i myndighetens uppdrag. Förändringen innebär en rollförskjutning som kan försvåra myndighetens förmåga att upprätthålla ett tillräckligt mått av integritet gentemot läkemedelsindustrin.

Läkemedelsverkets avgiftsfinansiering kan leda till fel prioriteringar

Läkemedelsverkets huvudsakliga intäktsbas kommer från de avgifter läkemedelsföretagen betalar för myndighetens utredningar. Genom att verka för en stor tilldelning av utredningsuppdrag från Europeiska läkemedelsmyndigheten *European Medicines Agency* (EMA) kan myndigheten öka sina intäkter. Redan före EU-intrådet bedömde Läkemedelsverket att ett stort antal EMA-uppdrag (rapportörskap) är en nyckelåtgärd för att säkra myndighetens finansiering. I Riksrevisionens granskning framkommer att Läkemedelsverket under en period har prioriterat ner en renodlat säkerhetsorienterad utredningsuppgift till förmån för mer intäktsgenererande EU-uppdrag. Att en kontroll- och tillsynsmyndighet kan öka sina intäkter genom att prioritera ner säkerhetsarbetet, kan motivera en översyn av myndighetens finansieringsmodell.

Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen har insikt i det generella problemet med skevheter i publicerat material men kompenserar inte för dem på ett effektivt sätt

Statliga kunskapsunderlag som ligger till grund för hälso- och sjukvårdens prioriteringar utgår i hög grad från artiklar publicerade i vetenskapliga tidskrifter. Det är väl känt att positiva resultat av kliniska läkemedelsprövningar publiceras i större utsträckning än negativa resultat. Det innebär att statliga myndigheters kunskapsunderlag riskerar att påverkas av de skevheter som finns i publicerat material. Myndigheterna är medvetna om dessa skevheter men anser inte att de påverkar deras styrning med kunskap i någon större omfattning. De nyttjar endast delvis de möjligheter som finns att kontrollera för skevheter och kompensera för dem.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

Närhet till läkemedelsföretag utmanar myndigheternas integritet

Riksrevisionens bedömning är att Läkemedelsverket på ett proceduriellt plan, genom exempelvis jävsdeklarationer, hanterar risken för individuella intressekonflikter på ett korrekt sätt. Samtliga utredare ska årligen lämna in en jävsdeklaration som bedöms av närmaste chef. Ungefär hälften av utredarna har uppgett att de har nuvarande eller tidigare intressen i företag som berörs av Läkemedelsverkets verksamhet. Av de utredare som lämnat myndigheten har ungefär hälften tagit anställning hos ett läkemedelsföretag. När en stor andel utredare har kopplingar till läkemedelsindustrin kan det på ett övergripande plan försvåra myndighetens förmåga att värna sin integritet och göra rätt avvägningar mellan olika goda värden.

SBU och Socialstyrelsen ser allvarligt på den risk för förtroendeskada som kan uppstå om omvärlden uppfattar att myndigheterna anlitar experter med starka kopplingar till läkemedelsindustrin. Risken för att dessa intressekonflikter ska få reella konsekvenser verkar däremot ses som ett mindre problem. Intressekonflikterna är samtidigt svårösta eftersom de främsta experterna på läkemedelsområdet tenderar att ha eller ha haft samarbete med läkemedelsföretag.

Rekommendationer

Regeringen bör inte involvera Läkemedelsverket i sin innovationspolitik

Att främja innovation och att kontrollera läkemedel är inte alltid förenliga uppgifter. Läkemedelsverkets roll som kontroll- och tillsynsmyndighet bör därför renodlas.

Regeringen bör ge Läkemedelsverket tydligare incitament att inte prioritera ner de renodlat säkerhetsorienterade uppgifterna

Ett sätt är att i regleringsbrev ålägga myndigheten att rapportera hur den hanterar de renodlat säkerhetsorienterade uppgifterna. Ett annat sätt är att se över myndighetens finansieringsmodell. Befintlig modell kan vara problematisk eftersom den ger Läkemedelsverket ekonomiska incitament att prioritera de mest intäktsgenererande uppgifterna, vilket kan gå ut över granskningen av läkemedelssäkerhet. Läkemedelsverkets oberoende skulle möjligen stärkas om avgifterna redovisades på inkomsttitel och regeringen gav ett anslag till myndigheten.

Regeringen bör ge myndigheterna i uppdrag att samverka för en mer producentoberoende styrning med kunskap

En plattform kan vara det nyinrättade Rådet för styrning med kunskap, som ska vara ett forum för samverkan kring strategiska frågor om kunskapsutveckling.

Läkemedelsverket bör prioritera upp arbetet med läkemedelssäkerhet

Att höja ambitionsnivån för de renodlat säkerhetsorienterade uppgifterna är ett sätt. En förutsättning för en höjd ambitionsnivå är att säkerställa resurser och kompetens inom enheterna för klinisk prövning, läkemedelssäkerhet och tillsyn.

SBU och Socialstyrelsen bör vidta ytterligare åtgärder för att reducera skevheten i de kunskapsunderlag de använder

SBU och Socialstyrelsen bör aktivt pröva olika lösningar för att minska skevheten i kunskapsunderlagen. SBU:s kunskapsöversikter ligger till grund för övriga myndigheters styrning med kunskap och SBU bör därför ha en ledande roll i detta arbete. Riksrevisionen bedömer att SBU och Socialstyrelsen kan pröva flera åtgärder för att bredda sina kunskapsunderlag, bland annat begära information från läkemedelsmyndigheter och läkemedelsföretag, samt systematiskt söka efter studier i offentliga databaser. Att bredda kunskapsunderlaget kräver dock ett nytt arbetssätt. Ett sätt att påbörja en sådan omorientering kan vara att utbyta erfarenheter med utländska myndigheter och organisationer som kommit längre, såsom myndigheternas motsvarigheter i Storbritannien och Tyskland.

1 Inledning

1.1 Motiv till granskning

Läkemedelsbehandling är en av hälso- och sjukvårdens vanligaste behandlingsmetoder. Läkemedel ger stor nytta åt många patienter och är en oumbärlig del av vården. Samtidigt ger läkemedel upphov till biverkningar – ibland milda och övergående, ibland allvarliga och livshotande. Nya effektiva läkemedel bidrar till folkhälsan, men det är samtidigt så att det vid godkännandet av nya läkemedel finns begränsad information om ovanliga biverkningar eller biverkningar som uppträder efter lång tids behandling.¹ För att uppnå positiva effekter av läkemedelsbehandling och på samma gång begränsa skadeverkningar behöver forskrivare och patienter ha tillförlitlig kunskap om läkemedlens effekter. Ett antal myndigheter har till uppgift att utifrån olika roller och kompetenser samla in, bearbeta och kommunicera sådan kunskap.

Den kunskap som finns om ett nytt läkemedels risker och nyttor bygger på kontrollerade studier av läkemedlets effekter. Dessa görs först på djur och sedan på allt större grupper av människor. Resultat från läkemedelsstudier på människor – kliniska prövningar – utgör ett viktigt underlag när myndigheter kontrollerar om läkemedlen är säkra och effektiva, och när de utfärdar vägledande dokument för hälso- och sjukvården. Läkemedelsverket fattar beslut om vilka läkemedel som får säljas på den svenska marknaden och ger, tillsammans med Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) och Socialstyrelsen vägledning om hur läkemedel bör förskrivas.

Det är i huvudsak läkemedelsföretag som finansierar och utformar stora kliniska prövningar för sina läkemedel. Läkemedelsföretagen har därmed stort inflytande över hur testerna genomförs och vilka resultat som ska förmedlas till omvärlden genom forskningsartiklar och marknadsföring. Detta ger läkemedelsindustrin ett informationsövertag gentemot övriga aktörer inom läkemedelssektorn.

Att utveckla ett läkemedel kan ta stora resurser i anspråk. Enligt Läkemedelsindustriföreningen (LIF), de forskande läkemedelsföretagens egen branschorganisation, tar det minst 10–15 år att utveckla ett nytt läkemedel, till en genomsnittlig kostnad

¹ För en beskrivning av läkemedlens nyttor och risker på en samhällsnivå, och svårigheter med att bedöma dessa, se elektronisk bilaga 2.

av cirka 10–15 miljarder kronor.² De beslut som fattas inom ramen för läkemedelskontroll, och de vägledningar och kunskapsstöd som myndigheterna ger ut, påverkar hur läkemedel används och därmed också läkemedelsföretagens möjlighet till avkastning på sina investeringar. Eftersom myndigheterna samtidigt är beroende av information som har tagits fram och rapporterats av en privat aktör med kommersiella intressen behöver de vara vaksamma på att informationen kan vara strategiskt styrd.³

En kritisk granskning av de underlag som förmedlas av läkemedelsföretagen kan försvåras av den närhet som finns mellan berörda myndigheter och läkemedelsindustrin. Närheten är särskilt påtaglig för Läkemedelsverket, vars utredningar finansieras genom läkemedelsföretagens avgifter till myndigheten och där kontakter mellan myndighetens utredare och industrin är vanliga, men också för SBU och Socialstyrelsen, vars externa experter kan ha kopplingar till läkemedelsindustrin.

1.1.1 Risk för institutionell korruption

Sverige rankas av flera bedömare som ett av Europas minst korrupta länder och det gäller även svensk hälso- och sjukvård.⁴ Risker för korruption finns ändå, men den kan förväntas ta sig mer sofistikerade uttryck än vad som traditionellt förknippas med korruption.⁵

I en ESO-rapport från 2012 konstateras att kontaktytan mellan myndigheter och näringsliv generellt sett kan medföra intressekonflikter, och att den svenska hållningen till denna risk har varit "vacklande och lite aningslös".⁶ Riksrevisionen har i tidigare granskningar kommit fram till liknande slutsatser.⁷

Den svenska läkemedelskontrollen är en hårt reglerad verksamhet där enstaka tjänstemän har begränsat inflytande över det slutliga beslutet att godkänna eller inte

² Se www.lif.se/grundfakta/forskning/, hämtad 2015-11-20. För kostnadsberäkning se även Jönsson, B. & Carlsson, K. S. (2013), *Värdet av läkemedel*, SNS Förlag. För en kritik av läkemedelsindustrins kostnadsberäkningar, se Light, D. & Lexchin, J. (2012), Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money?, *British Medical Journal* 2012:345.

³ Barrington, R. (red.) (2014), *Transparency and good governance in global health: Transparency International UK's pharmaceuticals and healthcare programme*. Transparency International UK; Europeiska kommissionen (2013), *Study on Corruption in the Healthcare Sector*; World Health Organisation (2014), *Good Governance for Medicines: Model Framework, Updated version 2014*.

⁴ Europeiska kommissionen (2014), *Special Eurobarometer 397: Corruption*.

⁵ Bergh, A. m.fl. (2013), *Allmän nytta eller egen vinning? En ESO-rapport om korruption på svenska*, Rapport till Expertgruppen för studier i offentlig ekonomi 2013:2; BRÅ (2007), *Korruptionens struktur i Sverige: "Den korrupte upphandlaren" och andra fall om mutor, bestickning och maktmissbruk*. Rapport 2007:21.

⁶ Lindström, L. & Bruun, N. (2012), *Svängdörr i staten – en ESO-rapport om när politiker och tjänstemän byter sida*, rapport till Expertgruppen för studier i offentlig ekonomi 2012:1, s. 108.

⁷ Riksrevisionen 2006:8, *Skydd mot korruption i statlig verksamhet*, och Riksrevisionen 2013:2, *Statliga myndigheters skydd mot korruption*.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

godkänna ett läkemedel. Risken för att inflytelserika personer utnyttjar sin ställning för att skaffa sig själva eller närstående fördelar, så kallad individuell korruption, är därför förhållandevis liten. Risken för korruption ligger snarare på en institutionell nivå.

Begreppet *institutionell korruption* används för att beskriva hur en institution, såsom en myndighet, glider bort från sitt huvudsakliga syfte på grund av påverkan från ett särintresse. Denna påverkan är systematisk och strategisk och sker inom lagens ramar. Institutionell korruption innebär att myndighetens faktiska funktionssätt försvagas och allmänhetens tillit till myndigheten äventyras.⁸

I utvecklade demokratier består *individuell korruption* typiskt sett av isolerade handlingar vilkas skada är begränsad i tid och omfattning. *Institutionell korruption* är svårare att upptäcka, men utgör ett hot mot myndighetens funktionssätt. Skadeverkningsarna riskerar därför att bli mer bestående och kräver ofta åtgärder på strukturell nivå.⁹

För att hantera risken för institutionell korruption när det gäller kontroll och kunskapsstyrning på läkemedelsområdet är det nödvändigt att de ansvariga myndigheterna ges rätt institutionella förutsättningar och utför sina uppdrag med hög grad av integritet.

Det finns flera potentiellt försvärande omständigheter som är värda att lyfta fram. När det gäller Läkemedelsverket är myndigheten beroende av att läkemedelsföretagen lämnar tillförlitlig och uttömmande information om de läkemedel de själva utvecklat och testat. Myndigheten har vidare många kontaktytor mot läkemedelsindustrin¹⁰ och finansierar hela sin utredningsverksamhet genom avgifter från läkemedelsföretagen. Det är också vanligt att anställda vid myndigheten antingen har ett förflutet inom industrin eller går vidare till tjänster vid läkemedelsföretag. Det händer också att externa experter som anlitats av myndigheten har aktuella eller tidigare kopplingar till läkemedelsföretag.

Socialstyrelsen och SBU har färre direkta kontaktytor med läkemedelsföretagen än Läkemedelsverket. Men även för dessa myndigheter gäller att de externa experter som anlitats ofta har eller har haft kopplingar till läkemedelsföretag. Ytterligare en potentiellt försvärande omständighet för dessa myndigheter är att de grundar sina kunskapsöversikter och vägledningar huvudsakligen på publicerade studier och att läkemedelsföretagen har inflytande över *vilka* forskningsresultat som publiceras och *hur* resultaten presenteras.

⁸ Lessig, L. (2013), "Institutional Corruption" defined, *Journal of Law, Medicine and Ethics*, Vol. 14(3).

⁹ Thompson, D. F. (2013), Two Concepts of Corruption. *Edmond J. Safra Working Papers* (16), s. 17.

¹⁰ Lindström, L. & Bruun, N. (2012), *Svängdörr i staten – en ESO-rapport om när politiker och tjänstemän byter sida*, rapport till Expertgruppen för studier i offentlig ekonomi 2012:1, s. 107 ff.

Hur regeringen och de berörda myndigheterna hanterar risken för strategisk påverkan från läkemedelsindustrin har inte tidigare granskats. Frågan är däremot aktuell i bland annat Storbritannien. Brittiska parlamentets kommittéer och den brittiska motsvarigheten till Riksrevisionen *National Audit Office* (NAO) har under det senaste decenniet publicerat flera rapporter som kritiskt belyser hur offentliga aktörer hanterar risken för strategisk påverkan från läkemedelsindustrin. Dessa rapporter berör bland annat närheten mellan det brittiska läkemedelsverket och läkemedelsindustrin samt kunskapsstyrande myndigheters bristande kompensation för industrins selektiva publicering av kliniska prövningar.¹¹ Riksrevisionen anser att det finns anledning att granska om denna kritik är relevant även i ett svenskt sammanhang. Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen arbetar i huvudsak med samma syfte och med liknande metoder som sina brittiska motsvarigheter.

1.1.2 Värdekonflikt och målkonflikt i läkemedelskontrollen

Läkemedelsverket är en av de myndigheter i Europa som ska säkerställa att läkemedel som släpps ut på marknaden har en positiv risk-nytta-balans. Läkemedelsverket gör denna bedömning utifrån prekliniska studier¹² och kliniska studier av läkemedlens effekter på en selekterad grupp försökspersoner. De faktiska effekterna framträder emellertid successivt först efter en längre tids användning av ett stort antal patienter i vården.

Läkemedelsmyndigheter har en utmaning i att finna en balans mellan att göra nya läkemedel snabbt tillgängliga och att invänta mer information om läkemedlens effekt och säkerhet.¹³ Om Läkemedelsverket som myndighet är förhållandevis riskbenägen bidrar det till att patienter får tidigare tillgång till nya läkemedel. Om Läkemedelsverket i stället är mer försiktigt och riskundvikande kan det innebära att tillgången till nya läkemedel blir fördröjd på grund av att företagen åläggs att ta fram mer information, till exempel genom att göra fler läkemedelsstudier.

Läkemedelsverket behöver alltså förhålla sig till två folkhälsopolitiska värden – tidig tillgång till läkemedel och god kunskap om läkemedlens effekter. Detta kan ses som en värdekonflikt eftersom prioritering av det ena värdet kan ske på bekostnad av det andra.

¹¹ House of Commons Committee of Public Accounts (2014), *Access to clinical trial information and the stockpiling of Tamiflu*; House of Commons Science and Technology Committee (2014), *Clinical Trials, Third Report of Session 2013–14*; National Audit Office (2013), *Access to clinical trial information and the stockpiling of Tamiflu*; House of Commons Health Committee (2013), *National Institute for Health and Clinical Excellence*; House of Commons Health Committee (2005), *The Influence of the Pharmaceutical Industry*; National Audit Office (2003), *Safety, Quality, Efficacy: Regulating Medicines in the UK*.

¹² Prekliniska studier är studier av läkemedelssubstans i laboratorium eller djurmodeller.

¹³ Eichler, H-G, m.fl. (2013), The risks of risk aversion in drug regulation, *Nature Reviews: Drug Discovery* (12). Se också EMA (2016), *Why do we need pharmacovigilance?*

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

Det är alltså två principiellt viktiga frågor som präglar läkemedelsmyndigheternas risk-nytta-bedömning:

1. Hur stor osäkerhet ska accepteras vid tiden för marknadsgodkännande?
2. Hur mycket risk ska accepteras för en förväntad nytta?

Även om läkemedelsmyndigheternas utredningsarbete präglas av omfattande EU-reglering, saknas fasta regler för hur avvägningen mellan risk och nytta ska göras i varje enskilt fall. Det finns alltså inget givet svar på hur balansen mellan att tolerera risk och att undvika risk bör se ut för att maximera effekten på folkhälsa. Läkemedelsmyndigheterna behöver i varje enskilt fall göra bedömningar utifrån sin kunskap, kompetens och sitt professionella omdöme. Enligt en studie av EU:s läkemedelsmyndighet *European Medicines Agency* (EMA), varierar dessa bedömningar betydligt mellan olika läkemedelsmyndigheter inom EU, men också mellan olika utredare inom respektive myndighet.¹⁴ Flera höga chefer inom EMA har pekat på faran med ett för stort riskundvikande eftersom det kan leda till att patienter går miste om nya läkemedel.¹⁵

Det finns flera internationella studier som visar att olika externa faktorer påverkar hur läkemedelsmyndigheter bedömer risk-nytta-balansen hos läkemedel. Denna forskning har till exempel visat att ett företags status kan vara en predicerande faktor för godkännande,¹⁶ att mottagligheten för kommersiella intressen färgat reglerande myndigheters definition av cancerframkallande läkemedel,¹⁷ och att starka patientgrupper har bidragit till kortare utredningsprocesser.¹⁸ Risk-nytta-bedömningen är alltså inte en renodlat regulatorisk eller vetenskaplig aktivitet.

Läkemedelsindustrin utvecklar läkemedel för behandling i hälso- och sjukvården, men bidrar också till ekonomisk tillväxt och arbetstillfällen där de förlägger sin verksamhet.¹⁹ Regeringen arbetar aktivt för att stimulera de så kallade livsvetenskaperna. Insatserna syftar dels till att bidra till bättre hälsa, dels till att främja svensk

¹⁴ European Medicines Agency (2011), Benefit-risk methodology project – Work package 1 report: description of the current practice of benefit-risk assessment for centralised procedure products in the EU regulatory network, EMA/227124/2011.

¹⁵ Eichler, H-G, m.fl. (2013), The risks of risk aversion in drug regulation, *Nature Reviews: Drug Discovery* (12).

¹⁶ Kim, J.W. (2012), Arbiter of science: Institutionalization and status effects in FDA drug review 1990–2004, *Strategic Organization* 10(2).

¹⁷ Abraham, J. och Ballinger R. (2011), The neoliberal regulatory state, industry interests, and the ideological penetration of scientific knowledge: Deconstructing the redefinition of carcinogens in pharmaceuticals, *Science, Technology & Human Values* 37(5).

¹⁸ Epstein, S. (1997), Activism, drug regulation and the politics of therapeutic evaluation in the AIDS era: A case study of ddC and the 'surrogate markers debate', *Social Studies of Science* 27(5).

¹⁹ Olshov, A. (2014), *Läkemedelsindustrin i Danmark och Sverige 2014: Dansk succé och svenskt ras försterket*, ØresundsInstitutet.

exportindustri och generera arbetstillfällen.²⁰ En viktig del i denna politik är att attrahera kliniska prövningar till Sverige.²¹

I läkemedelslagen (2015:315) som trädde i kraft den 1 januari 2016 framgår det näringspolitiska intresset tydligt. Den nya läkemedelslagen ska, enligt förarbetena, i huvudsak innehålla språkliga och redaktionella omarbetningar av den äldre läkemedelslagen, men den har tillförts en portalparagraf som beskriver lagens övergripande syfte.²² Syftet med lagen är främst "att skydda människors och djurs liv, hälsa och välbefinnande samt att värna om folkhälsan och skydda miljön *utan att detta i högre grad än vad som är nödvändigt hindrar utvecklingen av läkemedel eller handeln med läkemedel* i Sverige och inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES)" (Riksrevisionens kursivering).

I den gamla läkemedelslagen fanns ingen motsvarande formulering om hänsyn till utveckling av läkemedel och handel med dem. I förarbetena till den gamla lagen betonades i stället att läkemedelsfrågorna inte bör ses som isolerade från de övergripande målen i hälso- och sjukvårdslagen (1982:763).²³ Det framgick att "läkemedelslagstiftningen främst syftar till att tillförsäkra den enskilde säkra läkemedel av god kvalitet".²⁴ Detta syfte skrevs inte ut i lagtexten men får anses ha varit vedertaget eftersom dess huvudinnehåll har återkommit fram tills nyligen i både propositioner och statliga utredningar.²⁵

Den nya läkemedelslagens syftesformulering är en konsekvens av regeringens implementering av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Den potentiella konflikten mellan folkhälsopolitiska och näringspolitiska mål på läkemedelsområdet har därmed blivit mer tydlig i svensk lagtext. Målkonflikten är dock ännu tydligare formulerad i EU-direktivet. Där står det att medlen för att uppnå

²⁰ Prop. 2015/16:1, utgiftsområde 24, *Förslag till statens budget för 2016*, s. 62.

²¹ Prop. 2012/13:30, *Forskning och innovation*, s. 81.

²² 1 kap. 1 § läkemedelslagen (2015:315).

²³ Prop. 1991/92:107, *Om ny läkemedelslag m.m.*, s. 17.

²⁴ Ibid.

²⁵ Se t.ex. Prop. 2013/14:93 *Ökad tillgänglighet och mer ändamålsenlig prissättning av läkemedel*, där syftet med lagen uttrycks: "Syftet med lagen är att värna om den enskilda konsumentens intressen och säkerställa att läkemedlen är säkra, effektiva och av god kvalitet."

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

direktivets folkhälsopolitiska syfte *inte får* hindra läkemedelsutveckling och handel med läkemedel.²⁶

Vilket politikområde läkemedelsfrågorna sorterar under i Europeiska kommissionen har varierat över tid. Läkemedel sorterar nu under Generaldirektoratet för hälsa och livsmedelssäkerhet (SANTE), men har tidigare legat under dåvarande direktoratet Näringsliv. Europeiska kommissionen föreslog 2014 att frågorna skulle flyttas tillbaka dit, men drog tillbaka förslaget efter kritik från bland andra hälso- och konsumentorganisationer.²⁷ Det är alltså tydligt att de olika värdena ibland kan vara motstridiga.

När en och samma myndighet både ska främja och kontrollera en extern aktör kan det uppstå en rollkonflikt. WHO skrev i ett policyutlåtande 2003 att en effektiv läkemedelsreglering kräver att läkemedelsmyndigheter arbetar utifrån ett tydligt syfte att värna folkhälsan genom säkra och effektiva läkemedel. WHO ansåg att uppgifter som mer syftar till att utveckla läkemedelsindustrin riskerar att skapa en intressekonflikt som går ut över effektiviteten i läkemedelsmyndigheternas arbete.²⁸

1.2 Utgångspunkter

Riksrevisionens granskning tar sin utgångspunkt i de läkemedelspolitiska prioriteringarna att främja folkhälsa och att forskrivare bör ha neutral och objektiv information om läkemedel.

Folkhälsa är läkemedelspolitikens främsta syfte

Riksrevisionens utgångspunkt är att det primära syftet med läkemedelspolitiken är att främja folkhälsa. Läkemedel är en behandlingsmetod som omfattas av hälso- och sjukvårdslagens, HSL, (1982:763) krav på en patientsäker vård av hög kvalitet. Att folkhälsa är det främsta syftet med läkemedelspolitiken framgår av också av 1 kap. 1 § läkemedelslagen (2015:315).

Läkemedelskontrollen behöver eftersträva en avvägning mellan två goda värden: god kunskap om läkemedel och snabb tillgång till nya effektiva läkemedel. Båda dessa värden ligger på olika sätt i linje med målet att främja folkhälsa. Med tanke på det informationsövertag som läkemedelsföretagen har för sina produkter, och närheten mellan Läkemedelsverket och läkemedelsindustrin, finns det risk för att

²⁶ Syftet i gällande EU-direktiv lyder: "Det främsta syftet med alla föreskrifter som reglerar tillverkningen, distributionen eller användningen av läkemedel måste vara att värna om folkhälsan. Dock gäller att medlen för att uppnå detta syfte *inte får* hindra utvecklingen av läkemedel eller handeln med läkemedel inom gemenskapen" (Riksrevisionens kursivering). Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (Celexnummer: 02001L0083–20091005).

²⁷ Se t.ex. Sandstedt, J. (2014), EU flyttar inte medicinansvaret, *Läkemedelsvärlden*, 2014-10-23.

²⁸ World Health Organization (2003), *Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality*. WHO policy perspectives on medicines, november 2003.

avvägningen förskjuts mot snabb utveckling av läkemedel på bekostnad av god kunskap om läkemedlens effekter. Vår utgångspunkt är att avvägningen som görs inom läkemedelskontrollen inte ska påverkas av näringspolitiska och kommersiella intressen.

Staten ska förmedla neutral och objektiv information om läkemedel

Av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel framgår vikten av att förskrivare har tillgång till neutral och objektiv information om läkemedel. Här framhålls också medlemsländernas nationella ansvar att ge förskrivare tillgång till saklig läkemedelsinformation.²⁹ Riksrevisionens utgångspunkt är att staten ska förmedla neutral och objektiv information om läkemedel.

Läkemedelsindustrins vinstintresse och informationsövertag utgör en institutionell utmaning, som kan förstärkas om det finns närhet mellan de granskade myndigheterna och läkemedelsföretagen. Riksrevisionens utgångspunkt är att myndigheterna dels bör vara medvetna om den institutionella utmaningen, dels bör göra prioriteringar som speglar denna medvetenhet.

1.3 Syfte och avgränsningar

Syftet med granskningen är att undersöka om regeringen och myndigheterna agerar effektivt och med integritet i den statliga läkemedelskontrollen och styrningen med kunskap för att nå läkemedelspolitikens primära mål.

Granskningen utgår från två frågeställningar:

- Genomförs den statliga läkemedelskontrollen på ett sätt som kompenserar för läkemedelsindustrins informationsövertag?
- Genomförs den statliga kunskapsstyrningen på ett sätt som kompenserar för läkemedelsindustrins informationsövertag?

Avgränsningar

Granskningen fokuserar på Läkemedelsverkets utredningsuppgifter som har bäring på den information som finns om ett läkemedels effekt och säkerhet, nämligen de utredningar som ligger till grund för marknadsgodkännande och tillhörande produktinformation. Informationen som Läkemedelsverket sprider om ett läkemedel bygger på den så kallade produktresumén *summary of product characteristics* (SPC). Företaget uppdaterar produktresumén löpande varefter den godkänns av Läkemedelsverket/EMA. De utredningsuppgifter som ligger till grund för Läkemedelsverkets granskning av produktresumén är dels utredning av ett läkemedels effekt

²⁹ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (Celexnummer: 02001L0083–20091005).

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

och säkerhet *före* marknadsgodkännande, dels bevakning av läkemedelssäkerhet *efter* marknadsgodkännande.

Ett flertal beslut inom läkemedelskontrollen fattas på EU-nivå, vilket betyder att Lä-
kemedelsverket samverkar med andra nationella myndigheter i de utredningar som
görs. Denna granskning fokuserar endast på Läkemedelsverkets roll inom ramen
för det gemensamma utredningsarbetet. Avgränsningen innebär att vi inte uttalar
oss om allt utredningsarbete som görs inom EU inför ett godkännande av ett läke-
medel, utan endast om hur Läkemedelsverket utför sina utredningar.

De tre myndigheterna som ingår i granskningen producerar en mängd kunskaps-
styrande dokument. Vi har av praktiska skäl avgränsat oss till en central kunskaps-
styrande produkt per myndighet: Läkemedelsverkets behandlingsrekommenda-
tioner, SBU:s kunskapsöversikter och Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hälso-
och sjukvården.

I tabell 1 nedan ges en översiktlig beskrivning av de granskade myndigheternas hu-
vuudsakliga roller utifrån granskningens fokus på läkemedelskontroll och kunskaps-
styrning.

Tabell 1 De granskade myndigheternas huvudsakliga roller inom läkemedelskontroll och kun-
skapsstyrning utifrån granskningens fokus

Myndighet	Huvuduppgift	Fokus	Huvudsakligt underlag
Läkemedelsverket	Läkemedelskontroll. Ger tillstånd för kli- nisk prövning, god- känner läkemedel och produktinformation. Uttövar tillsyn, beva- kar säkerhet efter godkännande och ger ut behandlingsrekom- mendationer.	Bedömning av läkemedels nytta i för- hållande till risk.	Resultat från prekliniska och kliniska prövningar som överlämnats av lä- kemedelsföretagen, bi- verkningsrapporter från sjukvård och allmänhet.
Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU)	Styrning med kun- skap. Ger ut systema- tiska kunskapsöver- sikter och utvärderar metoder i hälso- och sjukvården.	Jämförelser av behandlingsme- toder efter marknadsgod- kännande.	Resultat från kliniska prövningar och obser- vationsstudier som pub- licerats i vetenskapliga tidskrifter.
Socialstyrelsen	Styrning med kun- skap. Ger ut nation- ella riktlinjer.	Rekommenda- tioner till hälso- och sjukvården.	Resultat från kliniska prövningar och obser- vationsstudier som pub- licerats i vetenskapliga tidskrifter.

1.4 Metod

För att få en allsidig belysning av industrins informationsövertag har Riksrevisionen träffat representanter för Läkemedelsindustriföreningen (LIF), representanter för forskande läkemedelsföretag, Nätverket för läkemedelsepidemiologi (NEPI), Läkarförbundets råd för läkemedel, IT och medicinteknik (RLIM), medicinska och samhällsvetenskapliga forskare samt representanter för läkemedelskommittéer i Stockholms läns landsting, Region Skåne och Landstinget i Kalmar län.

För att få en bild av hur svenska staten har hanterat industrins inflytande på nationell nivå över tid har vi gått igenom utredningar och riksdagstryck från 1977 och framåt. För att ta del av myndigheternas syn på hur risker för institutionell korruption omhändertas har vi träffat företrädare för de tre berörda myndigheterna. Vi har även tagit del av myndigheternas interna instruktioner och processbeskrivningar som har direkt bäring på de utredningsprocesser som ingår i granskningen. För att få en bild av hur verksamheten bedrivs i praktiken har vi intervjuat chefer, utredare och myndighetsexterna experter med ingående kunskap om myndigheternas arbete. Vi har också deltagit som observatörer vid ett internt kvalitetssäkringsmöte på Läkemedelsverket.

Intervjuerna har i de flesta fall spelats in och transkriberats. Vid behov har intervjuerna följts upp av specifika frågor per e-post eller telefon. Sammantaget har Riksrevisionen genomfört 94 möten och intervjuer med cirka 160 personer.

För att ta reda på hur läkemedelsindustrins inflytande hanteras i ett jämförbart EU-land har vi träffat utredare vid Riksrevisionens brittiska motsvarighet *National Audit Office* (NAO), som har granskat den brittiska läkemedelskontrollen och kunskapsstyrningen. Vi har även intervjuat tjänstemän vid den brittiska läkemedelsmyndigheten *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA), *European Medicines Agency* (EMA), och forskare som är aktiva i den offentliga diskussionen på EU-nivå om industrins inflytande på läkemedelsområdet.

Regeringen och berörda myndigheter har granskat och gett synpunkter på rapportutkast före publicering.

Under granskningsprocessen har Riksrevisionen anlitat tre referenspersoner som läst och kommenterat rapportutkast:

- Staffan Andersson, docent, lektor i statsvetenskap, Linnéuniversitetet.
- Paul Hjemdahl, professor i klinisk farmakologi, Karolinska Institutet.
- Svenne Junker, doktor i företagsekonomi, Stockholms centrum för forskning om offentlig sektor (Score).

Se bilaga 1 för en mer utförlig beskrivning av granskningens genomförande och metod.

1.5 Begrepp och förkortningar som används i rapporten

CHMP

Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA:s vetenskapliga kommitté som svarar för EMA:s bedömning av ett specifikt läkemedel inför Europeiska kommissionens beslut om marknadsgodkännande.

CSR

Clinical Study Report. Slutrapport för en klinisk prövning. Ska sändas in av företag till läkemedelsmyndigheten senast ett år efter avslutad studie.

DSUR

Development Safety Update Report. Säkerhetsrapport som ska sändas in av företag årligen under den tid som kliniska prövningar genomförs och innan läkemedlet är godkänt.

EMA

European Medicines Agency. Europeiska läkemedelsmyndigheten.

EPITT

European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool. Databas utvecklad av EMA för att säkerhets- och riskhanteringsfrågor snabbt ska kunna kommuniceras mellan EMA, de nationella läkemedelsmyndigheterna, CHMP och PRAC.

Farmakovigilans

Den vetenskap och de aktiviteter som syftar till att upptäcka, utvärdera, förstå och förhindra biverkningar av läkemedel samt hantera andra läkemedelsrelaterade problem.

IQWiG

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tysk myndighet som ungefär motsvarar SBU och Socialstyrelsen.

MHRA

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Brittiska motsvarigheten till Läkemedelsverket.

NICE

National Institute for Health and Care Excellence. Brittisk myndighet som ungefär motsvarar Socialstyrelsen.

PRAC

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Vetenskaplig kommitté inom EMA med fokus på läkemedelssäkerhet.

PSUR

Periodic Safety Update Report. Säkerhetsrapport som företag sänder in i vissa intervall efter marknadsgodkännande.

Q-gruppen

Läkemedelsverkets högsta kvalitetssäkrande organ. Behandlar alla principiellt viktiga utredningsfrågor inom myndigheten.

Regulatoriskt material

Samlingsnamn för data, information, kunskapssammanställningar och utredningsrapporter som produceras inom ramen för Läkemedelsverkets kontrollerande uppdrag. Omfattar bland annat CSR och Läkemedelsverkets egna utredningsrapporter. Sekretessprövas före utlämning.

SBU

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

SPC

Summary of Product Characteristics. Svenska benämningen är *produktresumé*. En läkemedelsmyndighets beskrivning av ett läkemedels egenskaper.

SUSAR

Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction. Allvarlig oväntad biverkning.

2 Läkemedelsindustrins inflytande

I det här kapitlet beskriver vi närmare hur läkemedelsindustrins ekonomiska incitament och informationsövertag utgör en institutionell utmaning, som kan förstärkas om det finns stor närhet mellan de granskade myndigheterna och läkemedelsföretagen.

2.1 Industrins informationsövertag

Socialstyrelsen och SBU förlitar sig i stor utsträckning på publicerade studier när de tar fram nationella riktlinjer och kunskapsöversikter. Läkemedelsverkets utredningar inom läkemedelskontrollen bygger på det kunskapsunderlag som företagen skickar in, vilket kan vara resultat från både publicerade och opublicerade studier. Nedan beskrivs på vilka sätt läkemedelsföretagen har ett informationsövertag i förhållande till myndigheterna.

2.1.1 Finansiering av läkemedelsforskning

Kliniska prövningar finansieras normalt sett av läkemedelsindustrin. Läkemedelsföretagens totala forsknings- och utvecklingskostnader uppskattas till cirka 30,5 miljarder euro årligen inom EU, varav cirka 1 miljard euro i Sverige, enligt läkemedelsföretagens europeiska intresseorganisation, *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA).³⁰

Ett problem som ofta påpekas är att det saknas finansiering för större icke-kommersiella kliniska prövningar.³¹ Representanter för landstingens läkemedelskommittéer menar att det är svårt att få del av de offentliga forskningsresurserna och att det finns en inställning bland offentliga forskningsfinansiärer att inte ge forskningsmedel till läkemedelsforskning, eftersom man ser det som företagens uppgift att finansiera sådan forskning.³²

Företagen testar alltså sina egna produkter. Systematiska forskningsgenomgångar har pekat på att industrifinansierad forskning visar på mer fördelaktiga resultat än vad industrioberoende studier gör.³³ Det finns flera sätt för företagen att styra mot

³⁰ EFPIA (2015), *The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Figures 2015*.

³¹ Se t.ex. SOU 2008:7, *Världsklass! Åtgärdsplan för den kliniska forskningen. Delbetänkande av Utredningen av den kliniska forskningen*, s. 218 ff.

³² Möte med representanter för läkemedelskommittéer 2013-10-08, 2013-11-05, 2013-11-18, 2013-11-04 och 2014-01-22.

³³ Se t.ex. Lundh A., m.fl. (2012), Industry sponsorship and research outcome, *Cochrane Database Syst Rev*. 2012, Nr 12, och Sismondo, S. (2008), Pharmaceutical company funding and its consequences: A qualitative systematic review, *Contemporary Clinical Trials* 29 (2008), s. 109–113.

fördelaktiga resultat: i valet av studiedesign, i valet av hur publicering och rapportering sker, samt i vissa fall genom manipulation av data.

2.1.2 Val av studiedesign

Statliga myndigheter behöver förhålla sig till två folkhälsopolitiska värden – tidig tillgång till läkemedel och god kunskap om läkemedlens effekter. Ett läkemedelsföretag behöver hantera samma värdekonflikt men behöver också förhålla sig till värdet av att generera vinst för bolagets ägare. Om företaget drivs av ett kortsiktigt ekonomiskt intresse kan detta påverka de metodologiska avvägningar företaget gör i utformningen av kliniska prövningar. Företag kan till exempel välja att:

- jämföra effekten av ett nytt läkemedel med effekten av en känt sämre behandling
- jämföra effekten av ett nytt läkemedel med en för låg dos av ett konkurrerande preparat
- göra prövningar som är för små för att kunna visa negativa skillnader gentemot konkurrerande läkemedel³⁴

Det finns också exempel där företag producerat till synes imponerande resultat genom att strategiskt välja olämpliga jämförelsemått, patientgrupper eller resultatmått, genom att använda ett inadekvat urval, en kort uppföljningsperiod, eller att avsluta studier i förtid när resultaten är fördelaktiga.³⁵ Enligt Läkemedelsverket beaktas sådana metodologiska brister när myndigheten granskar företagens informationsunderlag.³⁶

2.1.3 Selektiv publicering och selektiv rapportering

Trots att det strider mot forskningsetiska normer³⁷ underlåter många företag och forskare att publicera prövningsresultat som inte går i önskvärd riktning. Detta mönster är väl beforskat. Forskning visar att ungefär hälften av alla prövningar inte har blivit publicerade och att det är ungefär dubbelt så stor sannolikhet att en pröv-

³⁴ Smith, R. (2005), Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies, *PLoS Med* 2(5). Se även Liedholm, H. (2014), Evidensbaserad läkemedelsvärdering, *Läkemedelsboken 2014*, Läkemedelsverket.

³⁵ Se t.ex. Marin dos Santos, M. & Attalah A.N (2015): FDAAA Legislation is working, but methodological flaws undermine the reliability of clinical trials: a cross-sectional study, *PeerJ* 3:e 1015. Sameer, S.C. (2003): Industry Funding of Clinical Trials: Benefit or Bias?, *JAMA* 290(1).

³⁶ Uppgift lämnad av Läkemedelsverket vid myndighetens faktagranskning av rapporten.

³⁷ World Medical Association (2013), *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, s. 7 f.; World Health Organization (2015), *WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results*. <http://www.who.int/ictrp/results/reporting>, hämtad 2015-12-18.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

ning med positiva resultat är publicerad som en prövning med ofördelaktiga resultat.³⁸ Det finns också en tendens att prövningar som visar positiva resultat publiceras i mer än en version, utan att det framgår att det rör sig om en och samma studie.³⁹ Dessa mönster, som brukar kallas *selektiv publicering*, utgör ett problem eftersom den offentligt tillgängliga kunskapen om läkemedel blir missvisande.

Dessa problem förstärks av det som kallas selektiv *rapportering*, det vill säga att de ursprungliga prövningsresultaten justeras genom mer eller mindre subtila metoder inför publicering av en tidskriftsartikel. I forskningslitteraturen finns utförliga beskrivningar av sådana metoder.⁴⁰

Exempel på selektiv rapportering:

- Prövningen görs vid flera olika prövningscenter men endast resultaten från de center som visat bäst resultat publiceras.
- Subgruppsanalyser görs men endast resultat från de grupper som fått bäst resultat publiceras.
- Flera utfallsmått används men endast de mått som imponerar mest presenteras.⁴¹

Både selektiv publicering och selektiv rapportering riskerar alltså att bidra till att vetenskapliga artiklar inte ger en rättvisande bild av de resultat som har kommit fram i kliniska prövningar. Denna risk kan förväntas förstärkas om ett företag har starka ekonomiska incitament.

2.1.4 Manipulation av data

Det förekommer också att företag manipulerar eller undanhåller data. De flesta stora globala läkemedelsföretagen har någon gång under det senaste decenniet fällts i domstol för förvanskning eller undanhållande av information.⁴² Ett globalt

³⁸ Se t.ex. van den Bogert m.fl. (2015), Occurrence and determinants of selective reporting of clinical drug trials: design of an inception cohort study, *BMJ Open* 5(7). Se även Song, F. m.fl. (2010), Dissemination and publication of research findings: An updated review of related biases, *Health Technology Assessment* 14(8), och Schmucker, C. m.fl., (2014), Extent of Non-Publication in Cohorts of Studies Approved by Research Ethics Committees or Included in Trial Registries, *PLoS One* 9(12).

³⁹ För en beskrivning av denna tendens, se Eliasson, M. (2008), Duplikatpublicering ett sätt att försköna forskningsresultat: oetiskt missbruk som hotar trovärdiga systematiska översikter och metaanalyser, *Läkartidningen*, vol. 97, nr 32–33.

⁴⁰ Se t.ex. Liedholm, H. (2014), Evidensbaserad läkemedelsvärdering, *Läkemedelsboken 2014*, Läkemedelsverket, s. 1198 ff. och Melander, H. m.fl. (2003), Evidence based medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications, *British Medical Journal* 31(326).

⁴¹ Smith, R. (2005), Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies, *PLoS Med* 2(5). Se även Liedholm, H. (2014), Evidensbaserad läkemedelsvärdering, *Läkemedelsboken 2014*, Läkemedelsverket.

⁴² Se t.ex. Götzsche, Peter C. (2013) *Deadly medicines and organised crime: How big pharma has corrupted health care*. London: Radcliffe Publishing.

företag har till exempel dömts att böta tre miljarder USA-dollar för att ha undanhållit biverkningsinformation från den amerikanska läkemedelsmyndigheten Food and Drug Administration, FDA.⁴³ Undanhållande av information innebär i förlängningen en risk för att staten godkänner läkemedel som inte fungerar som avsett.

2.1.5 Gråzoner mellan klinisk prövning och marknadsföring

Det finns gott om exempel i forskningslitteraturen på hur kliniska prövningar också används som verktyg i företagens marknadsföring. Företag anlitat redaktörer, statistiker och "medical writers" för att producera vetenskapliga artiklar som marknadsför produkten.⁴⁴ Var gränsen går mellan läkemedelsprövningar och marknadsföring är således inte alltid helt tydlig. Det finns numera omfattande forskning som beskriver dessa olika tillvägagångssätt.⁴⁵

2.1.6 Tendenser till ökad öppenhet

Läkemedelsmyndigheter är de enda offentliga aktörer som har rätt att ta del av alla resultat från kliniska prövningar. På grund av affärssekretess har andra myndigheter (som Socialstyrelsen och SBU), forskare, forskrivare, journalister och allmänheten betydligt svårare att få tillgång till företagens material.

Det finns en risk att läkemedelsföretag använder sitt informationsövertag för att strategiskt påverka vilken kunskap läkemedelsmyndigheterna får tillgång till, och att denna påverkan är gynnsam för företaget men inte för folkhälsan. Ett sätt att öka möjligheten att upptäcka sådan strategisk påverkan kan vara att göra resultat från kliniska prövningar tillgängliga för bredare granskning. Detta är något som har diskuterats på EU-nivå. Krav på ökad öppenhet drivs också i form av en internationell kampanj som förespråkar att alla resultat från kliniska prövningar ska offentliggöras, även retroaktivt. Kampanjen *All trials*, har i maj 2016 skrivits under av 88 000 personer och 650 organisationer, däribland svenska Läkarförbundet.⁴⁶

⁴³ The United States Department of Justice (2012), www.justice.gov/opa/pr/glaxosmithkline-plead-guilty-and-pay-3-billion-resolve-fraud-allegations-and-failure-report, 2012-06-02, hämtad 2015-11-26.

⁴⁴ Se t ex. Light, D. et al (2013) Institutional corruption of pharmaceuticals and the myth of safe and effective drugs, *Journal of Law, Medicine and Ethics* 41 (3), och Ross, J. S., m.fl. (2008) Guest Authorship and Ghostwriting in publications related to rofecoxib, *Journal of American Medical Association* 299: 1800–1912.

⁴⁵ Se till exempel Sah, S. och Fugh-Berman, A. (2013), Physicians under the influence: Social psychology and industry marketing strategies, *Journal of Law, Medicine & Ethics* 41 (3); Sismondo, S. (2013) Key Opinion Leaders and the corruption of medical knowledge: What the Sunshine Act will and won't cast light on, *Journal of Law, Medicine & Ethics* 41 (3); Lexchin, J. (2012) Those who have the gold make the evidence: How pharmaceutical industry biases the outcomes of clinical trials of medications, *Science and Engineering Ethics* 18 (2); Sismondo, S. (2007) Ghost management: how much of the medical literature is shaped behind the scenes by the pharmaceutical industry? *PLoS Medicine* 4 (9).

⁴⁶ För mer information se websida www.alltrials.net, hämtad 2016-05-05.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

Europeiska läkemedelsmyndigheten EMA anser numera att det i princip saknas kommersiellt känslig information i läkemedelsföretagens centrala resultatrapporter och att dessa därför kan göras tillgängliga.⁴⁷ Läkemedelsverket delar denna syn generellt sett och har lämnat ut uppgifter vid förfrågan och efter bedömning i enlighet med offentlighetsprincipen. EMA har nyligen deklarerat en tydlig avsikt att fortsätta förändringsarbetet i riktning mot ökad transparens.⁴⁸ Om EMA:s utlovade öppenhet blir verklighet kan forskare och kunskapsstyrande myndigheter (till exempel SBU och Socialstyrelsen) få tillgång till ett mer heltäckande kunskapsunderlag.⁴⁹

2.2 Närheten mellan myndighet och industri

Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen anlitar externa experter som stöd vid framtagning av behandlingsrekommendationer, kunskapsöversikter och nationella riktlinjer. Experterna är välmeriterade forskare med lång erfarenhet inom sitt område. De förväntas ha god förståelse för hur olika behandlingsmetoder fungerar i ett kliniskt sammanhang. Intervjuade experter kopplade till Läkemedelsverkets och Socialstyrelsens kunskapsstyrning menar att den beprövade erfarenheten har en särskilt viktig funktion när kunskapen i publicerade studier inte bedöms vara tillräckligt säker. SBU använder dock inte beprövad erfarenhet som evidensgrund.

Expertrollens styrka ligger till stor del i den kunskap och erfarenhet experten har, men utifrån idealet om evidensbaserad medicin utgör detta samtidigt expertrollens svaghet. När det saknas dokumenterad kunskap och experten är en av få auktoriteter inom sitt område kan det vara svårt för myndigheterna att bedöma och ifrågasätta personens omdöme. Detta kan ge enskilda experter stort inflytande, vilket i sin tur ställer stora krav på att experterna agerar sakligt och opartiskt.

Den närhet som finns mellan myndigheter och industri har återkommande problematiserats i forskning och utredningar, både generellt sett och när det gäller läkemedelsområdet mer specifikt. Enligt en rapport från Expertgruppen för studier i offentlig ekonomi (ESO) är Läkemedelsverket en av de myndigheter som är mest utsatt för denna så kallade svängdörrsproblematik. I rapporten visar författarna att

⁴⁷ EMA (2014), *European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use*. EMA/240810/2013.

⁴⁸ EMA (2015), *EMA ready to address challenges ahead: Support to innovative medicines, transparency and patient involvement will be among the priorities of new EMA Executive Director Guido Rasi*. Pressmeddelande 2015-12-09.

⁴⁹ Se t.ex. Wieseler, B. m.fl. (2013), *Completeness of Reporting of Patient-Level Clinical Trial Outcomes: Comparison of Unpublished Clinical Study Reports with Publicly Available Data*, *PLoS Medicine* 10(10).

nästan varannan chef som har lämnat Läkemedelsverket 2005–2009 har tagit anställning inom näringslivet. Av tjänstemännen var motsvarande andel drygt 40 procent.⁵⁰

I en studie av korruption inom hälso- och sjukvården som Europeiska kommissionen gett ut framgår att det finns en risk för korruption när de nationella läkemedelsmyndigheterna utreder läkemedelsföretagens ansökningar om marknadsgodkännande för nya läkemedel.⁵¹ Studien visar att närheten mellan myndighet och industri riskerar att leda till att myndigheten mer eller mindre medvetet främjar industrin i stället för att kontrollera och utöva tillsyn över den. Att staten främjar det intresse den är satt att reglera kan betraktas som en form av institutionell korruption.⁵² En sådan typ av korruption är särskilt allvarlig inom områden som läkemedelsområdet där det kan finnas en konflikt mellan det kommersiella intresset att generera vinst och det läkemedelspolitiska intresset att främja folkhälsa.⁵³

Det finns en naturlig kontaktyta mellan Läkemedelsverket och de läkemedelsföretag som vill genomföra kliniska prövningar i Sverige eller få tillstånd att marknadsföra ett läkemedel inom EU. Denna kontaktyta är helt nödvändig för att Läkemedelsverket ska kunna fullgöra sina uppgifter, men den skapar också en risk för intressekonflikter. En sådan risk uppstår när tjänstemän och chefer lämnar sina anställningar vid Läkemedelsverket och går till företag som de i sina tidigare befattningar haft inflytande över. En motsvarande risk uppstår när tjänstemän vid läkemedelsföretag tar anställning hos Läkemedelsverket. När tjänstemän rör sig mellan Läkemedelsverket och läkemedelsindustrin finns risk att de tar ovidkommande hänsyn till framtida karriärvägar eller tidigare lojaliteter när de utför sina arbetsuppgifter.⁵⁴

Läkemedelsverket är en av de svenska myndigheter som har störst kontaktyta med näringslivet.⁵⁵ Tidningen *Svensk Farmaci* gjorde 2013 en genomgång av EMA:s klassificering av jävsgrader för de utländska experter som hade anlitats under året. Genomgången visade att svenska experter, jämfört med experter från andra EU-länder, oftare har direkta intressen i läkemedelsindustrin.⁵⁶

⁵⁰ Lindström, L. & Bruun, N. (2012), *Svängdörr i staten – en ESO-rapport om när politiker och tjänstemän byter sida*, rapport till Expertgruppen för studier i offentlig ekonomi 2012:1, s. 75 f.

⁵¹ Europeiska kommissionen (2013), *Study on Corruption in the Healthcare Sector*.

⁵² Denna form av korruption kallas också *state capture* eller *regulatory capture*. Se t. ex. Carpenter, D. & Moss, D. (red.) (2014), *Preventing regulatory capture: Special interest influence and how to limit it*, Cambridge University Press.

⁵³ Europeiska kommissionen (2013), *ibid.*, s. 20.

⁵⁴ Lindström, L. & Bruun, N. (2012), *ibid.*

⁵⁵ Lindström, L. & Bruun, N. (2012), *ibid.*

⁵⁶ Nygren, N. B. (2013), Experter har kopplingar till läkemedelsindustrin, *Svensk farmaci*, 7 oktober 2013.

3 Läkemedelsverkets kontroll av läkemedel

Läkemedelsverkets kontroll av läkemedel bygger på information som läkemedelsföretagen skickar in till myndigheten. Myndighetens utredningar är därmed beroende av att informationen är tillförlitlig. Om informationen är skev och myndighetens utredningar inte kompenserar för detta finns en risk att formuleringar i läkemedlens produktinformation (till exempel produktresumé och bipacksedlar) också innehåller skevheter. Läkemedelsverket har sedan det svenska EU-inträdet eftersträvat en förtroendefull arbetsrelation med läkemedelsindustrin,⁵⁷ och läkemedelsföretagen har stort förtroende för myndigheten.⁵⁸ Om myndigheten har alltför stor tillit till företagen finns emellertid en risk för att myndigheten tappar något av sin granskande och reglerande roll.

I avsnitt 3.1 ges först en beskrivning av Läkemedelsverkets uppgift, organisation och inriktning. I avsnitt 3.2 till 3.4 granskas myndighetens hantering av de utredningar som ligger till grund för produktresuméns innehåll:

- utredning av ansökan om att bedriva klinisk prövning
- utredning av ansökan om marknadsgodkännande
- bedömning av risk/nytta för godkända läkemedel.

I avsnitt 3.5 granskas hur Läkemedelsverket hanterar uppgiften att både granska läkemedelsföretagens ansökningar och samtidig främja läkemedelsutveckling. I de sammanfattande iakttagelserna (avsnitt 3.6) diskuteras slutligen hur Läkemedelsverket kompenserar för industrins informationsövertag och hanterar närheten till industrin.

3.1 Läkemedelsverkets uppgift, inriktning och finansiering

3.1.1 Läkemedelsverkets uppgift

Den moderna läkemedelskontrollens huvuduppgift är att bedöma ett läkemedels nytta i förhållande till dess risker. Dess ursprung brukar hänföras till neurosedynkatastrofen i början av 1960-talet. Dessförinnan hade frågor om läkemedelssäkerhet varit försummade både i Sverige och internationellt. Det fanns till exempel inga regler för hur kliniska prövningar skulle utföras. Läkemedelskontrollen har sedan dess byggts ut kontinuerligt genom skärpta regler och nya uppgifter för staten (och

⁵⁷ Junker, S. (2014), *Att skapa gemenskap: Hur beslut fattas i en EU-myndighet*, Handelshögskolan i Stockholm, doktorsavhandling.

⁵⁸ Detta framgår av intervjuer med representanter för läkemedelsföretag i Sverige och även i National Audit Office (2003), *Themes and comparisons in international medicines regulation*.

även landstingen/regionerna). Den statliga läkemedelskontrollen har successivt blivit både mer omfattande och mer komplex.

Mängden dokumentation som företagen är ålagda att skicka in till Läkemedelsverket har ökat. I mitten av 1980-talet kunde till exempel en ansökan om marknads-godkännande omfatta ungefär 100 A4-pärmar.⁵⁹ Anställda vid Läkemedelsverket liknar i dag mängden dokument vid den som ryms i en lastbil, även om informationen numera levereras digitalt.

Läkemedelsverket inrättades 1990 med avsikt att myndigheten skulle fokusera på produktsäkerhet (det vill säga förhands- och efterkontroll av läkemedel) samt på tillsyn av tillverkning och distribution av läkemedel.⁶⁰ Enligt myndighetsinstruktionen är kontroll och tillsyn fortfarande myndighetens huvuduppgift.⁶¹ Myndigheten har också andra uppgifter, till exempel att bedriva utrednings- och utvecklingsverksamhet för att förbättra läkemedelsanvändningen och tillhandahålla producentoberoende information. Myndigheten ska, enligt regleringsbrev, också arbeta för att främja innovation och läkemedelsutveckling.⁶²

3.1.2 Läkemedelsverket främjar läkemedelsutveckling

Läkemedelsverket valde redan före EU-inträdet att ha en framträdande roll inom det EU-gemensamma arbetet. En anledning var att stärka Sveriges inflytande över läkemedelspolitiken i Europa. Idag lyfter myndigheten fortfarande fram sin starka ställning som ett sätt för Sverige att påverka vilka läkemedel som finns på marknaden. Ytterligare en anledning var att en väl utvecklad nationell läkemedelskontroll ansågs vara gynnsam för industriländers exportframgångar.⁶³ Läkemedelsverket är idag den nationella myndighet som får störst antal utredningsuppdrag (så kallade *rapportörskap*) inom EU.⁶⁴

Läkemedelsverket gjorde tidigt bedömningen att det råder ett konkurrensförhållande mellan nationella läkemedelsmyndigheter, där läkemedelsföretagens preferenser avgör hur väl myndigheterna klarar konkurrensen. Myndighetsledningen underströk vikten av att Läkemedelsverket satsar på offensiv marknadsföring gentemot läkemedelsindustrin. Korta handläggningstider identifierades tidigt som en

⁵⁹ Riksrevisionsverket (1986), *Den statliga läkemedelskontrollen*. Revisionsrapport.

⁶⁰ Prop. 1989/90:99, *om en ny myndighet för kontrollen och tillsynen på läkemedelsområdet m.m.*, bet. 1989/90:SoU21 *Ny myndighet för kontrollen och tillsynen på läkemedelsområdet m.m.*, beslut 17 maj, 1990.

⁶¹ Förordning (2007:1205) med instruktion för Läkemedelsverket.

⁶² Regleringsbrev för budgetåren 2014, 2015 och 2016 avseende Läkemedelsverket.

⁶³ Alvan, G. och Broström, A. (2003), 1962–2003 *En epok i svensk läkemedelskontroll*, s. 69; Läkemedelsverket, (1992), *Särskild rapport – en framtidsanalys*, översänd till Socialdepartementet 1992-02-24, s. 9.

⁶⁴ Läkemedelsverkets årsredovisning 2015.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

viktig marknadsföringsåtgärd.⁶⁵ Idag lyfter Läkemedelsverket fram god kvalitet i utredningarna som orsak till framgångarna inom EU.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA, har i olika sammanhang kritiserats för att ta alltför stor hänsyn till näringspolitiska intressen. Europaparlamentet har, bland annat med anledning av uppmärksammade jävsförhållanden, ifrågasatt om myndigheten förmår upprätthålla en oberoende position i förhållande till läkemedelsindustrin. Europeiska revisionsrätten har riktat likande kritik.⁶⁶ Europeiska ombudsmannen har riktat kritik mot att EMA behandlar resultat från kliniska prövningar som företagshemligheter.⁶⁷ Även Tysklands motsvarighet till SBU har öppet kritiserat EMA för denna hållning.⁶⁸ Patient- och konsumentorganisationer har fört fram liknande kritik.⁶⁹

Europeiska kommissionen har den uttalade ambitionen att på olika sätt underlätta för läkemedelsindustrin att utveckla och få nya läkemedel godkända i Europa.⁷⁰ Den svenska regeringen har också under de senaste åren fört en innovationsfrämjande politik på läkemedelsområdet. Viljan att stimulera läkemedelsutveckling påverkar regeringens styrning av Läkemedelsverket. Enligt årsredovisningen för 2015 ska Läkemedelsverket utifrån sina ansvarsområden delta i att förverkliga den nationella innovationsstrategin inom området livsvetenskap och bidra i kunskapsuppbyggnaden under hela läkemedelsutvecklingen.⁷¹ Ambitionen att främja innovation på läkemedelsområdet framkommer också i den nationella läkemedelsstrategin, där "attraktivitet för innovation av produkter och tjänster" var ett av fem målområden 2014. I 2016 års strategi är innovation i stället ett perspektiv som bör finnas med i alla mål och aktiviteter när så är lämpligt.⁷² Ett exempel på en metod för att uppnå målet är ett *stegvist godkännande*, vilket innebär att läkemedel ska kunna släppas ut på mark-

⁶⁵ Junker, S. (2014), *Att skapa gemenskap: Hur beslut fattas i en EU-myndighet*, Handelshögskolan i Stockholm, doktorsavhandling, ss. 69–73.

⁶⁶ Europeiska revisionsrätten (2012), "Utvalda EU-organ hanterade inte intressekonflikter på ett tillfredsställande sätt" – EU:s revisorer, *Pressmeddelande* 2012-10-11, ECA/12/39. Se också Adams, B. (2011) EMA under fire from European Parliament, *Pharmajfile*, 2011-05-13.

⁶⁷ Europeiska ombudsmannen (2014), Complaint O1/3/2014/(BEH)FOR, Strasbourg, 27/10/2014.

⁶⁸ Se t.ex. IQWiG (2014), Just look, but don't touch: EMA terms of use for clinical study data are impracticable, *Pressmeddelande* 2014-05-27.

⁶⁹ Health Action International (HAI), International Society of Drug Bulletins (ISDB), Medicines in Europe Forum (2015), *Health Groups Call on European Medicines Agencies to Address Independence and Transparency Problems*, *Pressmeddelande*, 2015-07-02.

⁷⁰ Jonzon, B. & Dunder, K. (2014), Godkännande av läkemedel, *Läkemedelsboken*, Läkemedelsverket.

⁷¹ Läkemedelsverkets årsredovisning 2015.

⁷² Regeringskansliet (2014), *Nationell läkemedelsstrategi: Handlingsplan 2014*, dnr. S2014.003, s. 5; Socialdepartementet (2015), *Nationella läkemedelsstrategin 2016–2018*, Promemoria 2015-12-17.

naden tidigare än vad som sker idag, samtidigt som uppföljningen förstärks. Läkemedelsverket har på regeringens uppdrag utrett möjligheterna för ett stegvist godkännande.⁷³

I regleringsbrevet för 2014 ställs krav på att Läkemedelsverket i sin årsredovisning ska redogöra för hur myndighetens arbete med innovation bidrar till att förverkliga den nationella innovationsstrategin.⁷⁴ Läkemedelsverket ska också beskriva inom vilka områden som det finns ett fortsatt behov av innovation.⁷⁵ I 2016 års regleringsbrev anger regeringen innovationsfrämjande insatser som ett eget mål för Läkemedelsverket. Målet innebär att Läkemedelsverket ska främja innovation genom att främja tillgång och adekvat användning av nya kostnadseffektiva och innovativa produkter.⁷⁶

Läkemedelsverket inrättade 2012 ett särskilt innovationskontor som informerar och utbildar mindre läkemedelsföretag och forskargrupper inom livsvetenskaperna. Regeringen har inte avsatt särskilda resurser för myndighetens innovationsfrämjande aktiviteter, vilket enligt Läkemedelsverket innebär att myndigheten avsätter egna resurser för detta ändamål.⁷⁷ I en skrivelse till regeringen i april 2016 menar Läkemedelsverket att den politiska viljeinriktningen att stödja innovation har bidragit till att vissa andra verksamheter är underfinansierade.⁷⁸

3.1.3 Läkemedelsverkets finansiering

Myndigheten finansieras sedan starten 1990 genom avgifter från läkemedelsföretag, statliga anslag och bidrag. Avgifterna disponeras av myndigheten. År 2015 utgjordes myndighetens intäkter till 79 procent av avgifter från läkemedelsföretag, 17 procent av statliga anslag och 4 procent av bidrag. Omsättningen var 735 miljoner kronor.⁷⁹ Anslaget får användas till utgifter för bland annat producentobunden läkemedelsinformation,⁸⁰ som innefattar läkemedelsupplysningen, Giftinformationscentralen, Läkemedelsboken och behandlingsrekommendationer. Myndighetens utredningar av ansökan om klinisk prövning och marknadsgodkännande är helt finansierade av avgifter från läkemedelsföretag.⁸¹

⁷³ Läkemedelsverket (2014), Stegvist godkännande och införande av nya läkemedel, NLS-projekt 6.6, Slutrapport från Läkemedelsverket, 2014-12-12.

⁷⁴ Regeringskansliet (2012), *Den nationella innovationsstrategin*, dnr. N2012.27.

⁷⁵ Socialdepartementet (2013), Regleringsbrev för budgetåret 2014 avseende Läkemedelsverket. Återrapporteringskravet återkommer i 2015 och 2016 års regleringsbrev.

⁷⁶ Socialdepartementet (2015), Regleringsbrev för budgetåret 2016 avseende Läkemedelsverket.

⁷⁷ Möte med Läkemedelsverkets förvaltningschef m.fl., Läkemedelsverket, 2013-09-26.

⁷⁸ Läkemedelsverket (2016), *Förslag till reviderad förordning (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel*, Skrivelse 2016-04-23.

⁷⁹ Läkemedelsverkets årsredovisning 2015.

⁸⁰ Prop. 2015/16:1, Utgiftsområde 9.

⁸¹ Läkemedelsverkets årsredovisning 2015.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

Vilka avgifter som företagen betalar regleras i förordning. Ett företag betalar i dag 400 000 kronor för en komplett ansökan om försäljningstillstånd i Sverige och en årsavgift på 46 000 kronor för granskning av företagens egen uppföljning av redan godkända och registrerade läkemedel.⁸² Avgiften för ansökan om försäljningstillstånd i hela EU uppgår till 278 200 euro eller mer. Av avgifterna kommer 60 procent från årsavgifter som företagen betalar för de läkemedel som finns på marknaden. Resten, 40 procent, utgörs av avgifter från ansökningsprocesserna. De totala avgiftsintäkterna uppgick till 571 miljoner 2015.

Sedan augusti 2014 betalar företagen också en avgift till EU:s läkemedelsmyndighet *European Medicines Agency* (EMA), för att EMA ska granska företagens säkerhetsrapporter. Denna avgift ska också täcka de säkerhetsutredningar som utförs av medlemsländernas läkemedelsmyndigheter, däribland Läkemedelsverket.⁸³ Enligt Läkemedelsverket är dock arbetet med läkemedelssäkerhet (liksom miljöarbete och innovationsstöd) underfinansierat.⁸⁴

3.1.4 Kontaktytor mellan Läkemedelsverket och läkemedelsindustrin

Anställda vid Läkemedelsverket ska lämna en jävsdeklaration (se faktaruta på nästa sida). Riksrevisionen bedömer att Läkemedelsverket på ett proceduriellt plan hanterar jävsdeklarationerna i enlighet med myndighetens etikhandbok. Riksrevisionen har inte bedömt om utredare fyllt i jävsdeklarationerna i enlighet med verkliga förhållanden eller om de åtgärder som vidtas vid misstänkt jäv är rimliga i förhållande till jävsgraden. Detta eftersom fokus för granskningen är på myndighetens närhet till industrin, inte hur enskilda individer hanterar eventuell närhet.

⁸² Förordning (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel.

⁸³ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 658/2014 av den 15 maj 2014 om de avgifter som ska betalas till Europeiska läkemedelsmyndigheten för säkerhetsövervakning av humanläkemedel. Text av betydelse för EES (EUT L 189/112, 27.6.2014, Celex 32014R0658).

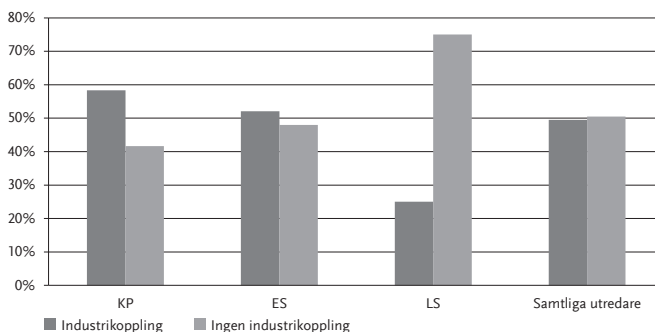
⁸⁴ Läkemedelsverket (2016), *Förslag till reviderad förordning (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel*, Skrivelse 2016-04-23.

Jävsdeklarationer vid Läkemedelsverket

Varje utredare vid Läkemedelsverket ska fylla i en jävsdeklaration som ska innehålla uppgifter om pågående bisysslor, tidigare anställningar och konsultuppdrag de senaste fem åren vid företag som berörs av Läkemedelsverkets verksamhet, forskningsfinansiering, deltagande i läkemedelsföretags rådgivande organ, samt uppgifter om egna fondandelar och värdepapper. Jävsdeklarationen ska lämnas i samband med rekrytering och därefter årligen eller i samband med förändrade arbetsuppgifter. Närmast överordnade chef bedömer om medarbetaren är jävig i förhållande till de ärenden som handläggs. Chefen är ansvarig för att arbetsuppgifterna anpassas så att en jävssituation inte uppstår.⁸⁵ Regler och rutiner finns beskrivna i Läkemedelsverkets etikhandbok som till största del har upprättats av myndighetens rättsenhet.⁸⁶

Ungefär hälften av Läkemedelsverkets utredare har tidigare haft ett engagemang i ett läkemedelsföretag, oftast i form av en anställning. Detta framgår av Riksrevisionens genomgång av jävsdeklarationer från de 97 utredare som var anställda vid Läkemedelsverket i november 2015. Varannan utredare deklarerade att de har "nuvarande eller tidigare intressen i företag som berörs av Läkemedelsverkets verksamhet"⁸⁷. Resultatet av genomgången visas i diagram 1.

Diagram 1 Andel utredare hos Läkemedelsverket med koppling till läkemedelsindustrin, fördelat på enheterna för klinisk prövning (KP), för effekt och säkerhet (ES) samt för läkemedelssäkerhet (LS)



Källa: Läkemedelsverket, 2015, Riksrevisionens bearbetning.

⁸⁵ Läkemedelsverket (2015), *Jävsdeklaration och redovisning av bisysslor*. Läkemedelsverkets instruktion 01108 gällande fr.o.m. 2015-05-04.

⁸⁶ Läkemedelsverket (2015), *Etikhandbok*. Handbok 01177, gällande fr.o.m. 2015-04-20.

⁸⁷ Detta är den formulering som används i Läkemedelsverkets blankett för jävsdeklaration och redovisning av bisysslor.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

Andelen utredare som har deklarerat en koppling till läkemedelsindustrin är störst inom de avdelningar som utreder företagens ansökningar om kliniska prövningar (KP) och marknadsgodkännande (ES). Vid avdelningen för läkemedelssäkerhet är andelen mindre; här deklarerade två av tolv utredare en koppling till ett läkemedels-företag.

3.1.5 Läkemedelsverkets organisation av de ärenden som berörs i granskningen

Läkemedelsverkets funktioner är organiserade i avdelningar och enheter, varav nedanstående berörs i Riksrevisionens granskning.

Tabell 2 Funktioner inom läkemedelskontrollen som berörs i Riksrevisionens granskning

Avdelning	Enheter	Aktivitet
Utveckling	Vetenskapligt stöd	Kvalitetssäkring
Tillstånd	Effekt och säkerhet (fyra enheter)	Utredning av ansökan om marknadsgodkännande Utredning av företagens säkerhetsrapporter och riskhanteringsplaner efter godkännande Vetenskaplig rådgivning
	Kliniska prövningar och licenser	Vetenskaplig rådgivning Utredning av ansökan om klinisk prövning
Användning	Läkemedelssäkerhet	Handläggning av biverkningsrapporter Signalspaning

Riksrevisionens granskning fokuserar på de ärendetyper inom läkemedelskontrollen som innebär mer komplexa bedömningar som påverkar produktresuméns innehåll (se faktaruta på nästa sida). Vetenskaplig rådgivning, kliniska prövningar, nyansökningar, ändringar i tillståndet, och utredning av företagens säkerhetsrapporter⁸⁸ är exempel på sådana aktiviteter. Hanteringen av biverkningsrapporter och kvalitetssäkring berörs också.⁸⁹

⁸⁸ Här avses de säkerhetsrapporter som företagen skickar in efter marknadsgodkännandet, s.k. *periodic safety update report* (PSUR).

⁸⁹ Läkemedelsverket redovisar inte ärende- och kostnadsuppgifter för dessa verksamheter. Därför saknas de i diagram 2.

Hur fördelningen ser ut mellan olika sorters ärenden framgår av faktarutan nedan. Företags ansökningar om ändringar i tillståndet är Läkemedelsverkets vanligaste ärendetyp men det är nyansökningarna som tar mest resurser i anspråk. Ändringsansökningar rör ofta mindre justeringar av villkoren för försäljning, till exempel nya förpackningar eller uppdateringar av säkerhetsinformationen.

Produktresumén innehåller den information om läkemedel som Läkemedelsverket/EMA godkännt

När ett läkemedelsföretag får marknadsgodkännande för ett läkemedel innebär det att läkemedlets produktresumé blivit godkänd. Produktresumén (SPC) är ett dokument som beskriver ett läkemedels egenskaper och villkoren för marknadsföring. Ett vanligt villkor är att läkemedlet bara får förskrivas och marknadsföras till vissa patientgrupper.

Produktresumén är grunden för den information om produkten som får spridas vidare till förskrivare, patient och allmänhet.⁹⁰ Den ligger till grund för FASS, som är läkemedelsindustrins sammanställning av läkemedelsinformation framtagen för förskrivare och vårdpersonal. Produktresumén ligger också som en grundplatta för den statliga styrning med kunskap som tar vid efter läkemedlets godkännande och som beskrivs i kapitel 4.

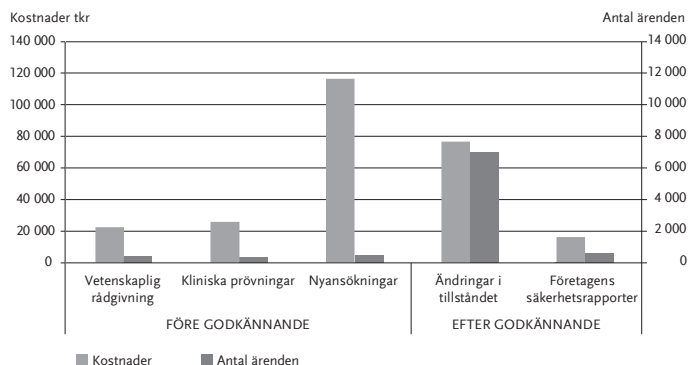
Efter det att tillstånd erhållits kan läkemedelsföretaget vilja ändra villkoren och till exempel möjliggöra försäljning till flera patientgrupper. Då gör företaget en ändringsansökan som utreds av Läkemedelsverket. Produktresumén uppdateras under hela läkemedlets livscykel efter granskning av Läkemedelsverket/EMA.

Nya ansökningar om marknadsgodkännande är jämförelsevis få till antalet men omfattande att utreda. Därför är kostnaden per ärende större (se diagram 2 på nästa sida). Nyansökningar omfattar en stor mängd dokumentation utifrån vilken utredare bedömer om ett läkemedel är tillräckligt säkert och effektivt för att godkännas. Utredning av nyansökningar innebär en granskning av företagens rapportering från farmaceutiska undersökningar, prekliniska studier och kliniska prövningar. Även andra tillgängliga data (till exempel från litteraturkällor) kan efterfrågas, beroende på frågeställning. Utredningarna görs enligt en formaliserad mall med fasta kriterier för bedömningen.

⁹⁰ Europeiska kommissionen (2009), *A Guideline on Summary of Product Characteristics*. Innehållet i SPC regleras också i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS2006:11) för godkännande av läkemedel för försäljning m.m.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

Diagram 2 De ärendetyper inom läkemedelskontrollen som berörs i Riksrevisionens granskning: antal och kostnad (2015).



Källa: Läkemedelsverkets årsredovisning 2015, Riksrevisionens bearbetning.

3.2 Bedömning av ansökan om kliniska prövningar

Kliniska prövningar genomförs först på ett mindre antal friska människor och sedan på allt större grupper av personer som har den sjukdom läkemedlet är tänkt att behandla. Det planerade antalet försökspersoner i Sverige har under perioden 2005–2013 uppgått till 20 000–30 000 patienter per år.

För att starta en klinisk prövning i Sverige krävs tillstånd från en regional etikprövningsnämnd och Läkemedelsverket. Etikprövningsnämnderna ska pröva ansökningar utifrån syftet att skydda den enskilda människan och respekten för människovärdet i forskning.⁹¹ Läkemedelsverket beviljar tillstånd om läkemedelsprövning utifrån läkemedelslagen, som anger under vilka förutsättningar en prövning får genomföras.

Prövningarna styrs av internationella och nationella regelverk samt internationella branschstandarder. Försökspersonernas säkerhet är en central bedömningsgrund för båda instanserna. Under prövningens gång är läkemedelsföretaget skyldigt att komma in med dokumentation som informerar etikprövningskommittén och Läkemedelsverket om potentiella biverkningar och eventuella ändringar i prövningens design. I tabell 3 ges exempel på dokument som skickas in till Läkemedelsverket under en klinisk prövning:

⁹¹ Lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor.

Tabell 3 Dokument som företag skickar in till Läkemedelsverket i samband med klinisk prövning

Dokument	Tidpunkt
Ansökan om klinisk prövning	Inför klinisk prövning
Prövarhandbok (IB)	Inför klinisk prövning, uppdateras kontinuerligt
Rapport om oväntad allvarlig biverkan (SUSAR)	Senast 15 dagar efter företagets kännedom
Säkerhetsrapport (DSUR)	Årligen
Ansökan om väsentlig ändring	Före väsentlig ändring av prövningens design
Slutrapport (CSR)	Senast ett år efter avslutad klinisk prövning

3.2.1 Tid för handläggning av ansökningar

Ansökningar om att få genomföra en klinisk prövning handläggs av Läkemedelsverkets enhet för kliniska prövningar och licenser. Under 2015 arbetade cirka tolv utredare på enheten. Under detta år tog enheten emot 340 ansökningar. Handläggningstiden för att utreda en ansökan om klinisk prövning ska enligt lag vara högst 60 dagar. Om Läkemedelsverket överskrider denna tidsgräns godkänns ansökan automatiskt.⁹² År 2014 handlades 98 procent av ansökningarna i tid⁹³; år 2015 var motsvarande andel 94 procent.⁹⁴ Nästan 20 procent av ansökningarna handlades efter så kallad primär bedömning inom 30 dagar. Chefen för enheten för kliniska prövningar menar att kvaliteten på många ansökningar är så bra att det går att handlägga dem i tid och att det vore önskvärt att fler ansökningar höll samma kvalitetsnivå.⁹⁵

Det finns ett politiskt tryck att korta ner tiden för handläggning för att främja utvecklingen av läkemedel. Regeringens särskilda utredare som granskat förutsättningarna för företag att bedriva kliniska prövningar har till exempel föreslagit att Läkemedelsverket ska vidareutveckla sitt stöd till läkemedelsföretag, så att fler ansökningar kan hanteras inom 30 dagar.⁹⁶

⁹² 7 kap. 9 § läkemedelslagen (2015:315).

⁹³ Läkemedelsverkets årsredovisning 2014, s. 21.

⁹⁴ Läkemedelsverkets årsredovisning 2015, s. 20.

⁹⁵ E-post från gruppchef vid Läkemedelsverkets enhet för kliniska prövningar och licenser, 2015-02-24.

⁹⁶ SOU 2013:87, *Starka tillsammans, Betänkande av Utredningen om nationellsamordning av kliniska studier*.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

Läkemedelsverket anser dock att snabb handläggning har en försumbar påverkan på tiden det tar för ett företag att utveckla ett läkemedel.⁹⁷ Flera intervjuade utredare menar samtidigt att läkemedelsföretagen har ett intresse av snabb handläggning. Inte för att korta ner tiden det tar att ta fram ett nytt läkemedel, utan för att det begränsar möjligheten för myndigheten att ställa kritiska frågor. Korta handläggningstider bidrar till att läkemedel kan introduceras tidigare på marknaden, men utredare menar att tidsbrist innebär att mindre kunskap om läkemedlet byggs upp innan läkemedlet godkänns för försäljning, vilket i förlängningen utgör en risk för försökspersonernas säkerhet.

3.2.2 Hanteringen av säkerhetsrapporter (DSUR) under prövningens gång

När ett läkemedel testas på människor i Sverige ska Läkemedelsverket fortlöpande övervaka den kliniska prövningens utveckling utifrån ett säkerhetsperspektiv. Läkemedelsverket är den enda oberoende instans som har mandat att självständigt avbryta en klinisk prövning i Sverige, till exempel om försökspersonernas säkerhet är hotad.⁹⁸ Företag och forskare som genomför en klinisk prövning är skyldiga att årligen ta fram en säkerhetsrapport (så kallad *development safety update report*, DSUR). Denna rapport ska skickas till den regionala etikprövningsnämnden och till Läkemedelsverket.⁹⁹ I säkerhetsrapporten ska företaget summera alla allvarliga biverkningar som har uppkommit de senaste tolv månaderna och göra en övergripande bedömning av försökspersonernas säkerhet. När en läkemedelsprövning genomförs i flera länder samtidigt ska samtliga säkerhetsrelaterade händelser rapporteras i en och samma DSUR, oavsett i vilket land de har upptäckts.¹⁰⁰ När flera pågående prövningar ingår kan säkerhetsrapporten bli mycket omfattande och uppgå till över tusen sidor.¹⁰¹

De regionala etikprövningsnämnderna läser inte de DSUR som företagen skickar in.¹⁰² De har ingen lagstadgad skyldighet att göra detta och anser att de saknar resurser och kompetens att gå igenom de omfattande dokumenten. De ser heller inget

⁹⁷ Denna synpunkt framkom i Läkemedelsverkets faktagranskning av rapporten.

⁹⁸ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel, art. 12.

⁹⁹ 8 kap. 10 § *Läkemedelsverkets föreskrifter om kliniska läkemedelsprövningar på människor* (LVFS 2011:19).

¹⁰⁰ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel (EGT L 121, 1.5.2001, Celex 32001L0020). Se även EMA (2011), *ICH Guideline E2F on development safety update report*. EMA/CHMP/ICH/309348/2008.

¹⁰¹ Intervju med farmakovigilansexpert vid globalt företag med verksamhet i Sverige, 2016-02-08.

¹⁰² Detta framgår av de intervjuer Riksrevisionen gjort med två regionala etikprövningsnämnder och två globala läkemedelsföretag med verksamhet i Sverige.

tydligt användningsområde för informationen eftersom de saknar mandat att stoppa en prövning. De intervjuade representanterna för nämnderna menar att det vore bättre om företagen endast var skyldiga att rapportera till Läkemedelsverket. Även regeringens utredare ansåg 2007 att det bör räcka att Läkemedelsverket tar emot rapporterna.¹⁰³ Regeringen valde dock att inte avskaffa rapporteringskravet till nämnderna. Detta motiverades dels med att rapporteringen är stadgad i EU-direktiv, dels med att rapporteringen bör kunna bidra till ett lärande som höjer etikprövningsnämndernas kvalitet i bedömningen av ansökan om klinisk prövning.¹⁰⁴

Läkemedelsföretagen skickar in cirka 550 DSUR om året till Läkemedelsverket. Det finns en tydlig förväntan om att Läkemedelsverket ska granska dem. Representanter för globala företag med verksamhet i Sverige, och representanter för regionala etikprövningsnämnder, förutsätter att Läkemedelsverket tar del av de handlingar de skickar in, inklusive säkerhetsrapporterna.¹⁰⁵ Systemets trovärdighet bygger på att Läkemedelsverket som oberoende instans granskar läkemedelsföretagens rapporter, menar ordföranden för de forskande läkemedelsföretagens intresseförenings (LIF) expertgrupp för läkemedelssäkerhet (farmakovigilans).

Läkemedelsverket gör sedan 2010 ingen systematisk utredning av DSUR. Ett antal rapporter utreds i samband med utredning av ansökan om väsentlig ändring i pågående prövning, men övriga inkomna rapporter läses inte.¹⁰⁶ Läkemedelsverket har inte heller någon instruktion som beskriver hur DSUR ska handläggas. DSUR är informationsrik och Läkemedelsverkets utredare kan komma att göra en annan bedömning av säkerhetsproblem än vad läkemedelsföretaget gjort. Genom att inte läsa DSUR går Läkemedelsverket miste om en kanal för inflytande över läkemedelssäkerheten under pågående klinisk prövning. Att systematiskt bortse från DSUR innebär, enligt intervjuade utredare, att det tar längre tid innan man upptäcker risker med läkemedel under deras utveckling.

Läkemedelsverket pekar på resursbrist som orsak till att utredning inte sker. I februari 2015 var tre av totalt åtta kliniska utredartjänster på enheten vakanta, och en läkare anställd som klinisk utredare var utlånad till EMA. Att handlägga samtliga säkerhetsrapporter skulle ta uppskattningsvis en heltidstjänst i anspråk.¹⁰⁷ Läkemedelsverkets ledningsgrupp och intervjuade utredare anser att säkerhetsrapporterna borde utredas.

¹⁰³ SOU 2005:78, *Etikprövningslagstiftningen – vissa ändringsförslag*.

¹⁰⁴ Prop. 2007/08:44, *Vissa etikprövningsfrågor, m.m.*

¹⁰⁵ Intervjuer med två regionala etikprövningsnämnder och två globala läkemedelsföretag med verksamhet i Sverige, 2016-02-07 och 2016-02-08.

¹⁰⁶ E-post från gruppchef vid Läkemedelsverkets enhet för kliniska prövningar och licenser, 2015-02-17.

Intervjuer med utredare vid enheten för kliniska prövningar.

¹⁰⁷ E-post från gruppchef vid Läkemedelsverkets enhet för kliniska prövningar och licenser, 2015-02-23.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

Ansvariga tjänstemän i Socialdepartementet tar inte ställning till vilka underlag som Läkemedelsverket bör läsa.¹⁰⁸ Regeringen har dock avslagit Läkemedelsverkets förslag att höja läkemedelsföretagens avgifter för att bland annat finansiera utredning av DSUR (och andra säkerhetsrelaterade uppgifter som tillkommit i samband med ny säkerhetslagstiftning på EU-nivå).¹⁰⁹ I sin skriftliga motivering hänvisar regeringen till kritiska remissvar från LIF, Tillväxtverket, Vinnova och Vetenskapsrådet, vilka samtliga varnar för att höjningar av avgifterna skulle avskräcka företagen från att bedriva kliniska prövningar i Sverige. Remissinstanserna efterfrågar i stället en redogörelse över hur Läkemedelsverket ytterligare kan höja effektiviteten i verksamheten. Denna formulering återkommer i regeringens beslut att avslå förslaget.¹¹⁰ Läkemedelsverket lämnade in ett nytt förslag om höjda avgifter till regeringen i april 2016.¹¹¹

3.2.3 Andra kanaler för säkerhetsövervakning

DSUR är inte det enda sättet för Läkemedelsverket att ha uppsikt över försökspersoners säkerhet under pågående prövning. Sammanställningar av säkerhetsinformation finns också i den s.k. prövarhandboken, som Läkemedelsverket granskar och godkänner. Företagen skickar också in rapporter om oväntade och allvarliga biverkningar, så kallad *suspected unexpected serious adverse reaction* (SUSAR). Läkemedelsverket utför också inspektioner av kliniska prövningar genom vilka bristande säkerhetsrutiner kan uppdagas.

Prövarhandboken syftar främst till att ge vägledning om vad prövare bör tänka på avseende försökspersonernas säkerhet och att ge prövare den mest uppdaterade informationen om prövningsläkemedlets effekt och säkerhet. I prövarhandboken, som läkemedelsföretaget upprättar och reviderar kontinuerligt, finns läkemedelsföretagets summering av den information som finns i företagets egna årliga säkerhetsrapporter (DSUR).¹¹² Genom att granska prövarhandboken får utredarna på Läkemedelsverket kunskap om läkemedlets säkerhetsprofil. I Läkemedelsverkets faktagranskning av ett utkast till denna rapport argumenterar Läkemedelsverket för att myndigheten tar del av all säkerhetsinformation genom att granska och godkänna prövarhandboken. Att granska en summering istället för det fullständiga dokumentet måste dock rimligtvis innebära en informationsförlust. Det borde också vara

¹⁰⁸ Möte med Socialdepartementet, 2015-05-06.

¹⁰⁹ Läkemedelsverkets (2014), *Förslag till reviderad förordning om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel*, Skrivelse 2014-03-26.

¹¹⁰ Regeringsbeslut, 2014-08-28, S2014/2910/FS.

¹¹¹ Läkemedelsverket (2016), *Förslag till reviderad förordning (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel*, Skrivelse 2016-04-23.

¹¹² EMEA (2002), ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice.

svårt att kritiskt granska summeringen utan att se den information som summerats.

Läkemedelsföretaget har en lagreglerad skyldighet att omedelbart, senast 15 dagar efter upptäckt, rapportera alla misstänkta oväntade allvarliga biverkningar (SUSAR) till EMAs biverkningsdatabas.¹¹³ SUSAR definieras som misstänkta biverkningar som inte är listade i den säkerhetsinformation som finns i prövarhandboken. Databasens innehåll är konfidentiellt och endast åtkomligt för behöriga läkemedelsmyndigheter inom EU, EMA och Europeiska kommissionen. Dödliga och livshotande biverkningar ska rapporteras inom sju dagar efter att de har kommit till sponsorns kännedom. För övriga allvarliga biverkningar gäller 15 dagar.¹¹⁴

Läkemedelsföretag har en skyldighet att rapportera misstänkta oväntade allvarliga biverkningar som uppstår i Sverige till en regional etikprövningsnämnd.¹¹⁵ Etikprövningsnämnderna registrerar dessa biverkningsrapporter men tar inte del av dem.¹¹⁶ Läkemedelsverket tar del av SUSAR genom att söka i EU:s biverkningsdatabas. För att bedöma om en SUSAR är kopplad till läkemedlet är det dock viktigt att också ha den helhetsbild som man får genom att ha läst DSUR, menar utredare som Riksrevisionen intervjuat.

Läkemedelsverket genomför också inspektioner av läkemedelsföretagens säkerhetsövervakningssystem vid pågående kliniska prövningar. Under 2014 genomförde Läkemedelsverket 15 sådana inspektioner. Läkemedelsverket fann då 63 större avvikelser från gällande regelverk, varav fem bedömdes vara kritiska.¹¹⁷ Information från tillsynsinsatser ligger dock sällan till grund för att myndigheten avbryter eller avslutar en prövning i förtid.¹¹⁸

¹¹³ 6 kap. 2 § läkemedelslagen (2015:315), och 8 kap. 7 § Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor.

¹¹⁴ The EudraVigilance Clinical Trial Module (EVCTM), se <https://eudravigilance.ema.europa.eu/human/>, hämtad 2016-04-25.

¹¹⁵ Läkemedelsverket (2013). Vägledning till LVFS 2011:19, version 2, 2013-04-01, s. 17.

¹¹⁶ Intervju med kanslichef för Centrala etikprövningsnämnden, myndighetschef för Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm samt ledamöter vid regionala etikprövningsnämnder i Stockholm och Uppsala.

¹¹⁷ Läkemedelsverket (2014). Tillsynsrapport från Läkemedelsverket, Område: Inspektion av Industri och Sjukvård, s. 17.

¹¹⁸ E-post från gruppchef vid Läkemedelsverkets Enhet för inspektion av industri och sjukvård, 2015-08-10.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

Det totala antal inspektioner som Läkemedelsverket genomför, i Sverige och utomlands, har minskat kraftigt: från 302 stycken 2013 till 200 stycken 2015 (antalet inspektionsdagar minskade från 541 till 318).¹¹⁹ Volymen internationella inspektioner styrs oftast av den efterfrågan som genereras i det europeiska systemet. Läkemedelsverket har under 2015 inte kunnat tillhandahålla efterfrågade insatser avseende klinisk prövning i utlandet. Läkemedelsverket anger resursbrist som orsak.¹²⁰

3.2.4 Hanteringen av företagens slutrapporter

När en klinisk prövning har slutförts ska företaget inkomma med en slutrapport till Läkemedelsverket. Rapporten (s.k. *clinical study report*, CSR), som är den mest utförliga beskrivningen av en avslutad klinisk prövning, ska beskriva prövningens design, metod och resultat. Rapporten ska innehålla så mycket information om studiedesign, analysteknik och patientdata att läkemedelsmyndigheterna vid behov kan replikera analysen av prövningsresultaten.¹²¹ Läkemedelsföretag ska inkomma med slutrapport senast ett år efter att prövningen har slutförts.¹²²

Slutrapporterna innehåller information som Läkemedelsverket har unik tillgång till, och som forskare och andra kan ha intresse av. Läkemedelsverket gör ingen utredning av slutrapporterna och tar därmed inte tillvara den möjlighet till lärande och uppföljning som en handläggning av rapporterna skulle kunna medföra. Berörda utredare och chefer inom Läkemedelsverket är överens om att slutrapporterna skulle kunna användas för att dra lärdom om vilka risker som går att förutse. De skulle därigenom kunna bidra till en mer effektiv ärendehantering. Det förekommer däremot att slutrapporter efterfrågas internt inom Läkemedelsverket, till exempel i samband med att en säkerhetsfråga har kommit upp eller när en fråga uppstår i samband med en ansökan gällande en liknande produkt. Chefen för enheten för kliniska prövningar menar att det vore önskvärt att gå igenom slutrapporterna, men menar att resurserna inte räcker till.¹²³

¹¹⁹ Syftet med Läkemedelsverkets inspektioner av industri och sjukvård är att granska tillsynsobjektets kvalitetssystem samt undersöka de system som läkemedelsföretagen använder vid tillverkning, distribution och hantering av läkemedel så att dessa uppfyller fastställda krav. Inspektionsarbetet sker både nationellt och internationellt. Läkemedelsverket genomför tillsyn av tillverkare (GMP), partihandlare (GDP), kliniska prövningar (GCP), farmakovigilans (GVP), laboratorier, blodcentraler samt sjukhusanknutna objekt som dialysenheter, radiofarmakaenheter och sjukhusens läkemedelsförsörjning. Uppgifterna som redovisas här rör den samlade tillsynen, inte bara tillsynen av kliniska prövningar.

¹²⁰ Läkemedelsverkets årsredovisning 2015, s. 28–29.

¹²¹ ICH (1996), *Topic E3: "Structure and Content of Clinical Study Reports"*. *International conference of harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*. 30 november, 1995.

¹²² 6 kap. § 5 läkemedelslagen (2015:315).

¹²³ E-post från gruppchef vid Läkemedelsverkets enhet för kliniska prövningar och licenser, 2015-02-23.

3.3 Bedömning av ansökan om godkännande av läkemedel för försäljning

När de kliniska prövningarna är avslutade ansöker läkemedelsföretaget om godkännande för försäljning av läkemedlet. Det är Läkemedelsverket som utreder och godkänner ansökan (se faktaruta nedan). Utredningarna av dessa ansökningar utgör den största delen av myndighetens arbete. Arbetet är omfattande, hårt reglerat och bedrivs numera oftast inom ramen för ett EU-gemensamt utredningsförfarande. Läkemedelsverket har en ledande roll inom det EU-gemensamma arbetet, vilket illustreras av att myndigheten under 2015 tilldelades flest antal utredningsuppdrag (rapportörskap) av EMA, i konkurrens med andra nationella läkemedelsmyndigheter.¹²⁴

Ansökan om marknadsgodkännande hos Läkemedelsverket¹²⁵

Ansökan ska innehålla vetenskaplig dokumentation som berör läkemedlets farmaceutiska kvalitet, tidigare studier gjorda på djur och data om läkemedlets kliniska effekter. Ansökan som kommer in till Läkemedelsverket ska innehålla en mängd uppgifter som regleras i regelverk och branschstandarder. Förutom själva ansökan skickar företaget in de delar av slutrapporterna (CSR) som handlar om metod och resultat. Företaget ska också bifoga en plan för hur säkerhetsrisker ska hanteras.

Varje delutredning inom respektive ämnesområde genomgår en intern vetenskaplig kvalitetssäkring på ett utredarmöte. De kvalitetssäkrade delutredningarna vägs sedan samman till en utredningsrapport som ligger till grund för en kvalitetssäkring vid ett gemensamt kvalitetsmöte (Q-möte). Denna interna utredningsrapport innehåller frågor till företaget, förslag på aktiviteter som företaget bör åta sig efter ett godkännande samt kommentarer och ändringar i produktresumén. Q-mötet tar sedan ställning till hur produktresumén är utformad, hur företaget avser att hantera kända och potentiella risker samt vilka frågor som bör ställas till ansvarigt läkemedelsföretag.

Om läkemedlet ska godkännas inom hela EU, och Läkemedelsverket är den huvudsakliga utredande nationella myndigheten, behandlas rapporten därefter i en EU-gemensam process. Flera kommittéer inom den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA samordnar de nationella myndigheternas utredningar varefter Europeiska kommissionen fattar det formella beslutet om godkännande. Läkemedelsverkets handläggning ska enligt lag pågå i som mest 210 dagar från det att ansökan kommit in.

I våra intervjuer har det inte framkommit några indikationer om att Läkemedelsverket i denna del av verksamheten systematiskt nedprioriterar särskilda arbetsmoment. Hur ingående Läkemedelsverket ska utreda orsakssamband och eventuella säkerhetsproblem inom ramen för en utredning inför marknadsgodkännande är dock en svår avvägning. Som i allt kvalificerat forsknings- och utredningsarbete finns det här utrymme för skönsmässiga bedömningar, och det finns av naturliga

¹²⁴ Läkemedelsverkets årsredovisning, 2015.

¹²⁵ För en mer detaljerad beskrivning av ansökningsproceduren och godkännandeprocessen, se Jonzon, B. & Dunder, K. (2014.) Godkännande av läkemedel, *Läkemedelsboken 2014*, Läkemedelsverket.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

skäl olika uppfattningar om hur detta utrymme bör nyttjas.¹²⁶ De flesta intervjuade utredare uttrycker tilltro till organisationens förmåga att göra rätt avvägningar vid utredning av ansökan om marknadsgodkännande.

Ett mindre antal utredare uttrycker en oro över att utredningarnas kvalitet har sjunkit under senare år. Vissa menar att myndigheten har tilldelats för många uppgifter utöver kärnuppgifterna och att detta har tagit fokus från det vetenskapliga hantverket att väga och bedöma risker gentemot nyttor. Ytterligare andra anser att säkerhetsfrågor tonas ner under utredningsarbetets gång, i syfte att undvika att lägga för stora hinder i vägen för läkemedelsföretagens läkemedelsutveckling.

3.4 Bedömning av risk och nytta efter marknadsgodkännande

Läkemedelsföretag ansvarar själva för säkerhetsövervakningen av sina godkända läkemedel. Den som har fått ett läkemedel godkänt för försäljning ska ha ett system för säkerhetsövervakning. Detta innebär att man ska följa utvecklingen på läkemedelsområdet och inom ramen för godkännandet ändra exempelvis produktinformationen för berört läkemedel om det behövs. Den som har fått ett läkemedel godkänt ska också, som ett led i säkerhetsövervakningen av läkemedlet, registrera, lagra, utvärdera och rapportera information om misstänkta biverkningar av läkemedlet.¹²⁷

Efter att ett läkemedel har godkänts har Läkemedelsverket ett fortsatt ansvar för att kontrollera företagets uppföljning av läkemedlets risk-nytta-balans. Detta görs i huvudsak utifrån dokumentation som företagen är ålagda¹²⁸ att skicka in till myndigheten samt utifrån de biverkningsrapporter som hälso- och sjukvårdspersonal och allmänhet skickar in till myndigheten. Om Läkemedelsverket bedömer att de skador som har framkommit i denna dokumentation är orsakade av läkemedlet kan myndigheten, i samråd med andra läkemedelsmyndigheter i EU, antingen förändra villkoren för försäljning av läkemedlet eller dra tillbaka godkännandet.

Läkemedelsverket har dels ansvar att granska företagets säkerhetsrapporter, s.k. *periodic safety update report* (PSUR) och riskhanteringsplaner, dels hantera och analysera de biverkningsrapporter som kommer in från EMA och från den svenska hälso- och sjukvården, så kallad *signalspaning*. Läkemedelsverket har särskilt ansvar på EU-

¹²⁶ Detta framgår tydligt av intervjuer med utredare inom Läkemedelsverket och dess brittiska motsvarighet, MHRA. Se även t.ex. Herder, M. (2014), Toward a jurisprudence of drug regulation, *Journal of Law, Medicine & Ethics* 42(2); Trotta, F. m.fl. (2011), Evaluation of Oncology Drugs at the European Medicines Agency and US Food and Drug Administration: When differences have an impact on clinical practice, *Journal of Clinical Oncology* 29(6); Eichler, H-G, m.fl. (2013), The risks of risk aversion in drug regulation, *Nature Reviews: Drug Discovery* (12).

¹²⁷ 6 kap. 2 § läkemedelslagen (2015:315).

¹²⁸ Företagen är ålagda att sända in all dokumentation och kunskap som kommit till deras kännedom sedan godkännandet.

nivå för signalspaning för drygt 70 läkemedel och ett generellt ansvar för utredning av alla biverkningar som inträffar i Sverige.

3.4.1 Handläggning av företagens säkerhetsrapporter efter godkännande (PSUR)

Efter godkännandet av ett läkemedel ska läkemedelsföretag skicka in periodiska säkerhetsrapporter (PSUR) med olika intervall, beroende på hur osäkert kunskapsläget är.¹²⁹ I rapporten ska företaget sammanställa säkerhetsrelaterad information från ett flertal informationskällor, till exempel studier som pågår eller har slutförts under rapporteringsperioden, företagets signalspaning, publicerade vetenskapliga artiklar och genomgångar av särskilda risker kopplade till det specifika läkemedlet. En PSUR för ett läkemedel kan omfatta cirka 700 sidor.¹³⁰ Läkemedelsverket ska granska dessa dokument och fastställa om det finns nya risker, om riskerna har ändrats eller om förhållandet mellan nyttan och riskerna med läkemedlet har ändrats.¹³¹

Enligt Läkemedelsverkets årsredovisning för 2014 hade en stor andel av de nationella PSUR inte handlagts inom 70 dagar efter att PSUR inkommit till Läkemedelsverket.¹³² Detta är den gräns myndigheten själv har satt utifrån hur lång tid det brukar ta att handlägga ärendena, hur snabb återkoppling företagen rimligen bör få och hur angeläget innehållet i rapporterna brukar vara.¹³³ Enligt chefen för en av de fyra enheter som har ansvar för utredning av PSUR har de icke handlagda rapporterna som redovisats ackumulerats under flera års tid. En förklaring till detta är att Läkemedelsverket hade hög arbetsbelastning 2010–2013 då ekonomin var svag. För att stärka ekonomin tog myndigheten då på sig flera rapportörskap inom det EU-gemensamma arbetet, och därför blev det inget utrymme för att handlägga PSUR. Myndigheten har nu, enligt chefen, gått igenom alla rapporter utan att upptäcka något allvarligt säkerhetsproblem. Nya PSUR som kommer in i dag handläggs i tid.¹³⁴

¹²⁹ 10–11 §§ (LVFS 2012:14), *Läkemedelsverkets föreskrifter om säkerhetsövervakning av humanläkemedel*.

¹³⁰ Intervju med klinisk utredare vid Läkemedelsverkets enhet för effekt och säkerhet, 2014-11-11.

¹³¹ 4 kap. läkemedelsförordningen (2015:458). Jämför med Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU av den 15 december 2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EU om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EUT L 348, 31.12.2010, s. 74, Celex 32010L0084). Förordningen trädde i kraft i 1 januari 2016.

¹³² Enligt Läkemedelsverkets årsredovisning 2014, s. 23, hade 1 466 av totalt 2 041 PSUR inte handlagts i tid.

¹³³ E-post från gruppchef vid Läkemedelsverkets regulatoriska enhet, 2015-12-18.

¹³⁴ Läkemedelsverkets årsredovisning 2015.

3.4.2 Biverkningsrapporter från sjukvård och allmänhet

Den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården är skyldig att rapportera samtliga misstänkta biverkningar av läkemedel till Läkemedelsverket.¹³⁵ Det är särskilt viktigt att rapportera tidigare okända och misstänkta biverkningar, oavsett allvarlighetsgrad. Säkerhetsuppföljningen efter marknadsgodkännandet sker även utifrån rapporter från allmänheten samt publicerad forskning och studier som genomförs på initiativ från företaget eller som krav från myndighet. Den som har fått ett läkemedel godkänt för försäljning ska ha ett system för säkerhetsövervakning. Detta innebär att man ska följa utvecklingen på läkemedelsområdet och inom ramen för godkännandet ändra exempelvis produktinformationen för berört läkemedel om det behövs. Den som har fått ett läkemedel godkänt ska också, som ett led i säkerhetsövervakningen av läkemedlet, registrera, lagra, utvärdera och rapportera information om misstänkta biverkningar av läkemedlet.¹³⁶

Läkemedelsverket ska ansvara för ett system för säkerhetsövervakning som har till syfte att samla in, registrera, lagra och vetenskapligt utvärdera uppgifter om misstänkta biverkningar av läkemedel som godkänts för försäljning.¹³⁷ Varje biverkningsrapport registreras av handläggare i Läkemedelsverkets biverkningsdatabas. Handläggarna gör också en preliminär bedömning och kvalitetssäkring av biverkningsrapporten. Rapporter som bedöms som allvarliga kvalitetssäkras vid en biverkningsrond med kliniska utredare som bedömer hur sannolikt det är att händelsen är ett resultat av just läkemedlet och inte en följd av exempelvis den underliggande sjukdomen.

Antalet biverkningsrapporter har ökat under de senaste åren: från 6190 år 2013 till 8365 år 2015.¹³⁸ Den allmänna uppfattningen inom Läkemedelsverket är ändå att rapporteringsgraden är alldeles för låg. Siffrorna sägs motsvara att varje läkare rapporterar en misstänkt biverkning vart tjugonde år. Många patienter är ovetande om att de själva kan rapportera in biverkningar. Ett ökat inflöde av rapporter skulle, enligt chefen för Läkemedelsverkets enhet för läkemedelssäkerhet, medföra en avsevärd kvalitetshöjning av underlaget för signalspaning.

Läkemedelsverket fick 2013 ett regeringsuppdrag som syftar till att öka inrapporteringen av biverkningar. Uppdraget har resulterat i projektet *Sjukvårdens elektroniska biverkningsrapportering* (SEBRA). Tanken är att hälso- och sjukvårdspersonal enkelt ska kunna rapportera biverkningar direkt från journalsystemet. I sin slutrapport konstaterar Läkemedelsverket att SEBRA troligtvis kommer att leda till fler och mer informativa biverkningsrapporter samt att detta i förlängningen kommer att bidra

¹³⁵ 10–11 §§ (LVFS 2012:14), *Läkemedelsverkets föreskrifter om säkerhetsövervakning av humanläkemedel*.

¹³⁶ 6 kap. 2 § läkemedelslagen (2015:315).

¹³⁷ 6 kap. 1 § läkemedelslagen (2015:315).

¹³⁸ Läkemedelsverkets årsredovisning 2015, s. 42.

till ökad läkemedelssäkerhet i Sverige och i EU.¹³⁹ Arbetet med att införa SEBRA pågår fortfarande.¹⁴⁰

En ny EU-lagstiftning om läkemedelssäkerhet, den så kallade farmakovigilanslagstiftningen, trädde i kraft i juli 2012 varpå Läkemedelsverkets uppdrag utvidgades. Före lagstiftningen skulle till exempel Läkemedelsverket endast hantera biverkningar som uppstått vid korrekt användning av läkemedel. Nu ska samtliga biverkningar hanteras, även de som är ett resultat av felanvändning. Detta medför större volymer och en mer komplex hantering.

Chefen för enheten för läkemedelssäkerhet anser att arbetsuppgifterna är betydligt mer tidskrävande i dag än före den nya lagstiftningen och att enheten är underbemannad i förhållande till uppdragets omfång. Detta har resulterat i flera omprioriteringar, bland annat att:

- viss information från andra databaser (till exempel WHO:s) inte längre eftersöks och dokumenteras i de enskilda fallen
- full information om samtidig medicinering inte registreras
- mötes- och telefontider har reducerats.

Enhetschefen anser att verksamheten inte kan effektiviseras mer utan att patientsäkerheten äventyras.

Resursproblemen har även bidragit till att enheten tvingats att sänka ambitionsnivån för handläggning av biverkningsrapporter. Hösten 2014 registrerades inte längre initialt beskrivningen av omständigheterna eller detaljerna avseende den rapporterade biverkningen, det så kallade *narrativet*. Vid tredje kvartalet 2014 saknades *narrativet* i 2 688 rapporter (varav 731 allvarliga).¹⁴¹ Konkret innebär det att de läkemedelsmyndigheter (inklusive EMA) som ville utreda en biverkningssignal för ett visst läkemedel inte hade direkt tillgång till alla detaljer i de aktuella rapporterna som Läkemedelsverket ansvarar för att registrera. De måste då efterfråga kompletterande data från Läkemedelsverket. Enligt kompletterande uppgifter i januari 2016 har löpande registrering av *narrativen* nu återinförts.¹⁴²

Enheten för läkemedelssäkerhet har på grund av resursbrist också sänkt sin ambitionsnivå vad gäller informationsinsatser för att stimulera hälso- och sjukvårdspersonal och allmänhet att rapportera in biverkningar. Enhetschefen upplever att tidigare informationsinsatser haft en tydlig positiv effekt på inrapporteringsgraden, men eftersom enheten inte klarar full handläggning av det nuvarande inflödet av

¹³⁹ Läkemedelsverket (2014), *Elektronisk rapportering av läkemedelsbiverkningar – rapport från Läkemedelsverket*, 2014-12-20, s. 9.

¹⁴⁰ Socialdepartementet (2015), *Regleringsbrev för budgetåret 2016 avseende Läkemedelsverket*.

¹⁴¹ E-post från enhetschef vid Läkemedelsverkets enhet för läkemedelssäkerhet, 2014-10-01 och 2014-10-07.

¹⁴² E-post från enhetschef vid Läkemedelsverkets enhet för läkemedelssäkerhet, 2016-01-21.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

biverkningsrapporter har man dragit ner på aktiviteter som syftar till att höja inrapporteringsgraden. Parallellt med dessa problem har Läkemedelsverket arbetat vidare med regeringsuppdraget SEBRA.

3.4.3 Läkemedelsverkets signalspaning

Utöver hanteringen av biverkningsrapporter ska Läkemedelsverket också analysera potentiella säkerhetsproblem. Denna så kallade signalspaning görs för att finna tidigare okända risker. En signal är ett säkerhetsproblem som anses tillräckligt belagt¹⁴³ för att utredas vidare. Denna vidare utredning kan sedan komma att ligga till grund för en regulatorisk åtgärd. Exempel på åtgärder kan vara beslut om ändring av hur läkemedlets egenskaper beskrivs i produktresumén, beslut om ändring av läkemedlets tillåtna användningsområde eller i vissa fall beslut om indragning av ett läkemedel. Läkemedelsverket ansvarar för all signalspaning nationellt och för drygt 70 läkemedelssubstanser på europeisk nivå.

Signalspaningen innebär i korthet följande steg för de nationella läkemedelsmyndigheterna:

- detektion (upptäcka mönster i biverkningsrapporteringen genom statistiska metoder)
- validering (undersöka om informationen för signalen är relevant, tillräcklig och bör utredas vidare)
- bekräftelse (den nationella myndighetens slutliga bedömning att det finns tillräckligt underlag för att betrakta informationen som en signal).¹⁴⁴

Läkemedelsverket detekterar ungefär 300 potentiella signaler per år. Av dessa leder cirka 5 procent (15 stycken) till regulatoriska åtgärder (oftast ändring av produktresumén). Antalet signaler som detekterats av Läkemedelsverket minskade med nio procent 2014 och med sju procent 2015. I årsredovisningen för 2014 förklarar Läkemedelsverket minskningen med att antalet läkare på verket halverades hösten 2014 och att det är läkarna som "har det initiala ansvaret för att definiera de kliniskt relevanta potentiella signaler som ska bearbetas vidare"¹⁴⁵. Det minskade antalet detekterade signaler 2015 förklaras, enligt Läkemedelsverket, av att fyra signalutredare under en period utlånats för registrering av biverkningsrapporter.

¹⁴³ Vad som anses vara tillräckligt belagt är inte entydigt, vilket den signaldefinition EMA och Läkemedelsverket tillämpar illustrerar: "Information that arises from one or multiple sources (incl. observations and experiments), which suggest a new potentially causal association, or a new aspect of a known association, between an intervention and an event or set of related events, either adverse or beneficial, that is judged to be of sufficient likelihood to justify verificatory action.", *Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance Report of CIOMS Working Group VIII*, Genève 2010.

¹⁴⁴ Läkemedelsverket (2014). *Signaldetektion och signalutredning på Läkemedelsverket*. Instruktion 01047.

¹⁴⁵ Läkemedelsverkets årsredovisning 2014, s. 47.

Alla bekräftade signaler ska föras in i det spårningssystem, *European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool* (EPITT), som förvaltas av EMA. Därefter ska de översändas till EMA:s kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) för en första analys och prioritering av signalerna.¹⁴⁶ Detta möjliggör en omgående bedömning av EMA, som beslutar om eventuella regulatoriska åtgärder. EMA ska genast informera den berörda innehavaren (eller de berörda innehavarna) av godkännande om de slutsatser PRAC gjort. Hanteringen av signaler via EPITT innebär också att samtliga nationella myndigheter inom EU kan se vilka signaler som andra länder har undersökt, eller som är under bearbetning.

Om en validerad signal bedöms kräva ytterligare analys ska den bekräftas så snart som möjligt, senast 30 dagar efter att signalen togs emot. Inom denna tidsgräns ska de nationella behöriga myndigheterna och EMA validera och bekräfta alla signaler som de har upptäckt i samband med sin fortlöpande övervakning av biverkningar. Om en signal inte bekräftas av den nationella myndigheten, ska myndigheten vara särskilt uppmärksam på ytterligare signaler som gäller samma läkemedel.¹⁴⁷ Det står inte uttalat hur detta bör göras i EU:s genomförandeförordning. Fortsatt signalspaning och bevakning av signalen inom företagets säkerhetsrapporter (PSUR) som skickas in med olika intervall, är dock två alternativ som anges i Läkemedelsverkets lokala instruktion. För att gå vidare med en validerad signal genomförs enligt instruktionen samverkansmöten mellan enheten för läkemedelssäkerhet, utredare på enheterna för effekt och säkerhet och med PRAC-delegater (samt Q-möte vid behov). Därefter kan signalen läggas in i EPITT. Det krävs alltså enighet om att signalen bör bekräftas för att den ska registreras i EPITT.

Av de signaler som valideras är det dock få som bekräftas och därmed även få som registreras i EPITT. Enligt Läkemedelsverkets statistik har myndigheten registrerat betydligt färre signaler än de övriga läkemedelsmyndigheter som har en framträdande roll inom EMA. Mellan 2008 och maj månad 2015 registrerade Läkemedelsverket nio signaler i EPITT och mellan 2014 och maj 2015 har inte en enda signal registrerats.¹⁴⁸ Detta kan jämföras med Storbritannien och Nederländerna som har registrerat över 40 signaler vardera under samma period. Dessa siffror är dock inte direkt jämförbara eftersom hänsyn inte tas till att signaler granskas och kvalitets-säkras på olika sätt hos olika myndigheter. Riksrevisionen ser dock siffrorna som en indikation på att Läkemedelsverket har en relativt sett mer återhållsam praxis vad gäller att konfirmera signaler. Denna indikation förstärks av de utsagor som kommit fram i intervjuerna.

¹⁴⁶ Artikel 21, p. 5 i Europeiska kommissionens genomförandeförordning (EU) nr 520/2012 av den 19 juni 2012.

¹⁴⁷ Artikel 21 i Europeiska kommissionens genomförandeförordning (EU) nr 520/2012 av den 19 juni 2012.

¹⁴⁸ E-post från enhetschef, Enheten för läkemedelssäkerhet, Läkemedelsverket, 2015-05-04.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

Hantering av icke bekräftade signaler hanteras i stället av Läkemedelsverket inom ramen för företagens säkerhetsrapporter (PSUR). Som nämndes tidigare kommer företag in med PSUR-rapporter i olika tidsintervall, oftast var sjätte månad när det gäller nya läkemedel. Flera utredare menar att Läkemedelsverkets hantering av validerade signaler via PSUR innebär att fortsatt analys av signalen görs senare än om den läggs in i EPITT. I förlängningen kan det innebära att upptäckten av biverkningar fördröjs. Utredarna bedömer därmed att Läkemedelsverket inte registrerar så många signaler som vore motiverat. I faktagranskning av denna rapport menar Läkemedelsverket att det begränsade antalet signaler snarare visar att myndighetens bedömningar håller hög kvalitet. Läkemedelsverket menar vidare att olika nationella myndigheter har olika möjlighet att utföra ett gediget bakgrundsarbete inför validering och bekräftelse.

3.5 Att granska och samtidigt främja

Den förvaltningspolitiska utredningen från 2008 lyfte fram att det lätt uppstår en rollkonflikt när myndigheter samtidigt ska både främja och granska en viss bransch eller viss verksamhet. Främjarens uppgift är att få verksamheten att fungera väl, medan det i granskarens uppgift ingår att undersöka om det har lyckats. Om granskaren upptäcker brister kan det betyda att främjaren inte har gjort sitt jobb, vilket granskaren då ska påpeka. Att granska sig själv kan av naturliga skäl vara problematiskt, både för granskningens faktiska kvalitet men också för resultatets trovärdighet. På grund av den uppenbara risken för intressekonflikt är argumenten för att skilja granskning från främjande aktiviteter intuitiva, menar utredningen. Därför har flera myndigheter också renodlat sina uppgifter under senare år.¹⁴⁹

Läkemedelskontrollen inbegriper en kritisk granskning av externa aktörers informationsunderlag. Vikten av att skilja kritisk granskning från främjande aktiviteter torde således vara relevant även här, särskilt med tanke på de risker för institutionell korruption som redovisats i inledningen av denna rapport. I det följande beskrivs hur Läkemedelsverket hanterar den utmaning det innebär att hantera både främjande och kritiskt granskande uppgifter.

¹⁴⁹ SOU 2008:118, *Styra och ställa – förslag till en effektivare statsförvaltning*. Slutbetänkande från 2006 års förvaltningskommitté, Bilaga 8, s. 274-276.

3.5.1 Läkemedelsverkets organisering av säkerhetsgranskning

Läkemedelsverkets enhet för läkemedelssäkerhet är en del av verksamhetsområdet *Användning*. Detta verksamhetsområde är organisatoriskt åtskilt från verksamhetsområdet *Tillstånd*, där enheterna för effekt och säkerhet ingår. Enheten för läkemedelssäkerhet har inte getts uppdraget att besluta om regulatoriska åtgärder för godkända läkemedel. Dessa beslutas och genomförs i stället via verksamhetsområdet *Tillstånd*. Denna relation mellan å ena sidan säkerhetsutredning och å andra sidan risk–nytta–värdering har en motsvarighet inom EMA, där kommittén som ansvarar för utredning av läkemedelssäkerhet, PRAC, avger rekommendationer till bland annat *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), vilket är den kommitté som har störst inflytande på beslut om marknadsgodkännande.

De enheter som granskar säkerhet är personellt mindre och har mindre formellt inflytande än de organisationsdelar som utreder ansökan om marknadsgodkännande. Detta gäller både Läkemedelsverket och EMA. Detta förhållande är ett generellt problem som lyfts fram av forskare och intresseorganisationer både inom EU och i USA.¹⁵⁰ Samma kritik har även kommit fram i Riksrevisionens intervjuer.

Företagens säkerhetsrapporter (PSUR) granskas idag inom enheterna för effekt och säkerhet, som är de som utreder ansökningar om marknadsföringstillstånd. Före 2010 gjordes granskningen inom Enheten för läkemedelssäkerhet.

3.5.2 Innovationskontoret

År 2012 inrättade Läkemedelsverket ett innovationskontor som ska erbjuda innovatörer, läkemedelsföretag och forskare inom universiteten en tydlig kontaktväg in i myndigheten. Innovationskontorets uppgift är att informera om myndighetens innovationsfrämjande tjänster, till exempel vetenskaplig och regulatorisk rådgivning.¹⁵¹ Orsaken till inrättandet beskrivs av Läkemedelsverket i termer av att myndigheten behöver bli mer mottaglig för nya krav från samhället genom att bland annat utveckla forsknings- och innovationsstödsstrategier och stärka de svenska livsvetenskaperna.

¹⁵⁰ Se t.ex. Institute of Medicine (2006), *The future of drug safety – Promoting and protecting the health of the public*. The Institute of Medicine's Committee on the Assessment of the U.S. Drug Safety System; Carpenter, D. och Moss, D. (2014), *Preventing Regulatory Capture: Special Interest Influence and How to Limit it*, Cambridge, Mass.: Cambridge University Press; Goldacre, Ben (2012) *Bad Pharma: How drug companies mislead doctors and harm patients*. London: Fourth Estate; och Götzsche, Peter C. (2013) *Deadly medicines and organised crime: How big pharma has corrupted health care*. London: Radcliffe Publishing.

¹⁵¹ Intervju med Läkemedelsverkets innovationsstrateg, 2013-04-29. Se också Läkemedelsverkets Läkemedelsverket (2012), Innovationskontor ska stödja life science företag; Läkemedelsverket (2012), Vi rustar för att möta nya utmaningar inom hälso- och sjukvård.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

Innovationskontoret arrangerar föreläsningar, seminarier och kurser där företrädare för läkemedelsindustrin och universiteten ges möjlighet att möta Läkemedelsverkets utredare. Under 2014 samordnade Innovationskontoret dessutom myndighetens arbete med att ta fram en innovationsstödsstrategi, vilket involverade ett stort antal medarbetare från olika verksamhetsområden. Innovationskontoret och de som direkt arbetar i det var under den period granskningen genomfördes dock organisatoriskt åtskilda från Läkemedelsverkets utredningsverksamhet. Enligt senare uppgifter kommer dock Innovationskontoret att läggas ned och integreras i resten av verksamheten.¹⁵²

Innovationskontorets verksamhet kostade Läkemedelsverket drygt 6,4 miljoner kronor 2014 och 3,9 miljoner 2015.¹⁵³ Två till fem personer arbetade där under 2015.

3.5.3 Vetenskaplig rådgivning

En annan främjande del av verksamheten är *vetenskaplig rådgivning*. Till skillnad från Innovationskontoret är vetenskaplig rådgivning inte organisatoriskt åtskild från den utredande verksamheten, utan det är utredare som står för själva rådgivningen.

Råden är avgiftsbelagda och kan beröra alla delar av läkemedelsutvecklingen. Företagen kan välja att köpa vetenskaplig rådgivning, antingen nationellt från Läkemedelsverket eller internationellt från EMA. EMA måste enligt lag ge vetenskaplig rådgivning.¹⁵⁴ Den avgift företagen betalar för Läkemedelsverkets vetenskapliga rådgivning är 45 000 kronor. Avgiften för EMA:s rådgivning är från 41 700 euro och uppåt.¹⁵⁵

Syftet med EMA:s vetenskapliga rådgivning är "att underlätta tillgången till läkemedel, genom att optimera forskning och utveckling, minska osäkerheter i de regulatoriska resultaten, och att öka hastigheten fram till marknadsgodkännande."¹⁵⁶ Den nationella vetenskapliga rådgivningen ges "för att vägleda företag och forskare och

¹⁵² Bergeå Nygren, N. (2016), LV: "Vi stärker innovationsarbetet", *Svensk farmaci*, 2016-04-25.

¹⁵³ Läkemedelsverkets årsredovisning 2014 och 2015.

¹⁵⁴ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärläkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet (EUT L 136, 30.4.2004, Celex 32004R0726).

¹⁵⁵ Förordning (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel; EMA (2015), *Explanatory note on fees payable to the European Medicines Agency*, 30 juli 2015, EMA/212803/2015.

¹⁵⁶ EMA (2012), *Mandate, objectives and rules of procedure of the scientific advice working party (SAWP)*, 2012-08-23, EMEA/CHMP/SAWP/69686/04 Rev 9.

underlätta ett framtida godkännande av klinisk prövning eller marknadsföringstillstånd.”¹⁵⁷ I de skriftliga beskrivningarna av rådgivningarna betonas alltså rådgivningens roll i att hjälpa företagen att göra relevanta studier så att inga stora hinder ska uppstå under deras utvecklingsprogram.

Att hålla nere kostnaderna för läkemedelsutveckling kan ses som ett gemensamt intresse för både läkemedelsindustrin och samhället. Varken läkemedelsföretag eller myndigheter vill sent i utvecklingsprocessen upptäcka att vissa prekliniska studier fattas, eller att kliniska studier som redan avslutats borde ha utformats annorlunda. Genom vetenskaplig rådgivning kan läkemedelsmyndigheterna verka för att läkemedelsföretagen upptäcker sådana brister tidigare.¹⁵⁸ Läkemedelsverket framhåller också att rådgivning kan förhindra att studier på människor görs i onödan.¹⁵⁹

EMA genomförde 550 vetenskapliga rådgivningar 2014. Läkemedelsverket medverkade i samtliga och hade en särskilt koordinerande roll i 85 av dessa. Läkemedelsverket genomförde också 199 nationella vetenskapliga rådgivningar. I princip alla utredare som ger vetenskaplig rådgivning utreder också ansökningar om marknads-godkännande eller tillstånd för klinisk prövning. Totalt 125 utredare på Läkemedelsverket deltog i vetenskaplig rådgivning 2014.¹⁶⁰ Vetenskaplig rådgivning är strategiskt viktigt för Läkemedelsverket, och lyfts fram som en bidragande orsak till att Läkemedelsverket i så hög utsträckning utses till utredande land i konkurrens med andra läkemedelsmyndigheter inom EU.¹⁶¹

För att kunna ge relevanta råd är det enligt ansvariga chefer på Läkemedelsverket i princip nödvändigt att utredaren har god erfarenhet av att utreda marknads-godkännande inom det område frågorna gäller. Att det kan vara samma utredare som både ger råd och granskar ansökan om marknads-godkännande innebär ingen risk för dubbla lojaliteter, menar cheferna, eftersom rådgivningen inte är bindande för vare sig myndigheten eller företaget. Man menar dessutom att det faktum att det är många utredare inblandade i både rådgivning och utredning av ansökningar, både inom Läkemedelsverket och inom EU, innebär att risken är obefintlig att en enskild individ skulle ha gett ett råd och sedan felaktigt skulle driva igenom detta vid godkännandetillfället.¹⁶²

¹⁵⁷ Läkemedelsverket (2011). *Nationell vetenskaplig rådgivning. Instruktion 634, Gällande från 2011-04-12.*

¹⁵⁸ Jonzon, B. & Dunder, K. (2014.) Godkännande av läkemedel, *Läkemedelsboken*, Läkemedelsverket, s. 1376 f.

¹⁵⁹ Uppgift vid Läkemedelsverkets faktagranskning av rapporten.

¹⁶⁰ E-post från enhetschef vid Läkemedelsverkets enhet för vetenskapligt stöd, 2015-05-26.

¹⁶¹ Läkemedelsverkets årsredovisning 2015, s. 15.

¹⁶² E-post från enhetschef vid Läkemedelsverkets enhet för effekt och säkerhet, 2015-06-18.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

Den vetenskapliga rådgivningen kan däremot, på institutionell nivå, komma i konflikt med Läkemedelsverkets roll som kontroll- och tillsynsmyndighet. Om ett företag följer de råd som ges kan myndigheten betraktas som medutvecklare av läkemedlet. Det kan innebära att det blir svårare för utredare, och även för andra som deltagit i den vetenskapliga rådgivningen, att begränsa eller avslå marknadsgodkännandet. Statskontoret pekade till exempel på denna risk i en analys av Läkemedelsverket 2009.¹⁶³ Läkemedelsverkets råd är inte formellt bindande men de kan ändå inverka på myndighetens utredningar och beslut på mer subtila sätt. I den lokala instruktionen för utredning av ansökningar om marknadsgodkännande framgår att utredare ska beskriva hur ansökan stämmer överens med vetenskaplig rådgivning.¹⁶⁴ Även i de diskussioner som förs på Q-mötet görs kopplingar till vad som sagts i den vetenskapliga rådgivningen.¹⁶⁵

EMA fick i juni 2014 liknande kritik från en rad internationella organisationer som företräder patient- och konsumentintressen. Dessa menade att vetenskaplig rådgivning i praktiken ger företagen möjlighet att betala för råd om lägsta möjliga nivå för marknadsgodkännande. Den vetenskapliga rådgivningen är dessutom konfidentiell, menar de vidare, och det innebär att det inte är möjligt för en tredje part att granska om råden ges med tillräcklig integritet.¹⁶⁶

3.5.4 Q-gruppen som standardsättare

Läkemedelsverkets högsta kvalitetssäkrande organ (Q-gruppen) behandlar alla principiellt viktiga utredningsfrågor inom myndigheten, till exempel marknadstillstånd för läkemedel, tillstånd att genomföra kliniska prövningar, principiellt viktiga farmakovigilansärenden samt publicering av läkemedelsmonografier och behandlingsrekommendationer. Q-gruppen har en viktig funktion att säkerställa att myndighetens ärenden handläggs konsekvent över tid. På så sätt sätts standarden för de beslut Läkemedelsverket fattar. Cirka 390 ärenden per år kvalitetssäkras i Q-gruppen.¹⁶⁷

¹⁶³ Statskontoret (2009), *Analys av Läkemedelsverkets verksamhet och ekonomi*, (2009:18), s. 10.

¹⁶⁴ Läkemedelsverket (2013), *Praktisk vägledning vid CHMP och PRAC-(co-)rapportörskap – Centrala godkännandeprocessen för humanläkemedel – Nyansökan*, Läkemedelsverkets instruktion 707, gällande fr.o.m. 2013-12-03.

¹⁶⁵ Riksrevisionens observation av Q-möte vid Läkemedelsverket, 2014-05-09.

¹⁶⁶ Healthcare and social benefits for all, International society of drug bulletins, Medicines in Europe Forum, Health Action International (2014), *Parallel scientific advice: the first step towards undermining independent Health Technology Assessment (HTA)?* Joint response to EMA's public consultation on its "Best practice guidance for Pilot EMA HTA parallel scientific advices procedures", Bryssel, 2014-06-14.

¹⁶⁷ Läkemedelsverket (2014), *Utvärdering intern kvalitetssäkring QT och QP 2013-14*, Internrapport från Läkemedelsverket 2014-03-20, Preliminär version.

I Riksrevisionens intervjuer framkommer kritik från utredare inom flera delar av organisationen mot hur delar av Q-gruppen gör sina bedömningar. Kritiken handlar om attityder till hantering av biverkningssignaler och attityder till säkerhetsarbetet. I en extern konsultrapport från våren 2013 beskrivs att läkargruppen inom Enheten för kliniska prövningar anser att Q-gruppens ställningstaganden inte tillräckligt tydligt utgår från ett patientsäkerhetsperspektiv. Enligt rapporten anser läkare att beslut ibland vilar på "politisk" snarare än vetenskaplig grund. Enligt en intern enkät i januari 2014, besvarad av 32 utredare, framgick däremot att Q-gruppens arbete värderas högt med avseende på "nytta, betydelse, tydlighet, konstruktiv dialog och bemötande".¹⁶⁸

När det kommer till biverkningar är det svårt att belägga kausala samband mellan en aktuell händelse och användningen av ett visst läkemedel, särskilt om en patient har en eller flera grundsjukdomar. Att belägga vad som beror på läkemedlet och vad som beror på grundsjukdomen är svårt, och det är när sådan osäkerhet råder som utredare menar att det finns en tendens att tona ner den aktuella händelsen och säga att den är orsakad av grundsjukdomen. Dessa utredare har lämnat detaljerade redogörelser som underbygger kritiken. Redogörelserna berör hållningen hos medlemmar ur Q-gruppen men också hur verksamheten styrs på en mer övergripande nivå. Flera av de kritiska utredarna har kontaktat Riksrevisionen på eget initiativ och inte velat att deras identitet ska komma till ledningens kännedom.

3.5.5 Ledningens roll

Läkemedelsverkets ledningsgrupp som helhet menar att det inte finns någon tydlig motsättning mellan att å ena sidan kontrollera läkemedel och å andra sidan främja läkemedelsutveckling, och att båda dessa aktiviteter främjar det överordnade målet att värna folkhälsan. Olika ledamöter har dock olika förhållningssätt till relationer med läkemedelsföretagen. En ledamot pekar på att det stora inflödet av personal från industrin lett till att myndigheten fått ett tydligare "kundfokus". En annan ledamot reflekterar dock över hur mycket Läkemedelsverket kan vara en del av företagens läkemedelsutveckling och menar att det inte är bra om myndigheten framstår som konsult åt läkemedelsindustrin.

Läkemedelsverkets ledning påpekar att det innovationsuppdrag som regeringen gett myndigheten inte är konkret nog. Det är till exempel oklart hur mycket myndigheten ska prioritera den innovationsfrämjande verksamheten.

Ledningsgruppen känner till att det finns spänningar mellan delar av organisationen och arbetar aktivt för att hantera den del som bedöms vara mest konfliktfylld. Ledningsgruppen anser det vara centralt för myndigheten att det finns en gemensam värdegrund där olika kompetenser respekteras. Att medarbetare tagit initiativ

¹⁶⁸ Läkemedelsverket (2014), Utvärdering intern kvalitetssäkring QT och QP 2013-14, Internrapport från Läkemedelsverket 2014-03-20, Preliminär version.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

till möten med Riksrevisionen, där de varit noga med att deras identitet inte ska komma ledningen till del, medger ledningen är en oroväckande signal och en arbetsmiljöfråga som myndigheten behöver arbeta med.

En ledamot menar att spänningarna i organisationen delvis kan förklaras av att olika utredargrupper har olika kunskap om patientnytta och om potentialen hos nya läkemedel. Beroende på kunskapsprofil och roll i organisationen kan olika utredargrupper lägga olika tonvikt vid läkemedelsutveckling respektive säkerhetsgranskning. Båda synsätten är förenliga med en strävan att främja patientnyttan, men de leder till olika slutsatser om hur Läkemedelsverket bör agera för att nå detta syfte. Ledningsgruppens hållning är att myndigheten bör eftersträva goda relationer med läkemedelsindustrin för att stimulera utvecklingen av nya läkemedel, vilket också ligger i linje med myndighetens innovationsfrämjande uppdrag. Detta innebär bland annat att myndigheten prioriterar skyndsam handläggning av alla ärenden, inklusive säkerhetsuppföljningar.¹⁶⁹

Ett återkommande problem för Läkemedelsverket är svårigheten att rekrytera klinisk kompetens, det vill säga utredare med läkarbakgrund. Kliniska utredare förväntas ha medicinsk utbildning och klinisk erfarenhet, men bland annat på grund av läkarbristen arbetar numera också erfarna apotekare som kliniska utredare. Svårigheten att rekrytera och behålla läkare har varit bestående ända sedan den tid då Socialstyrelsen hanterade läkemedelskontrollen (1971–1990).¹⁷⁰ Kliniska utredare med läkarbakgrund är viktiga, eftersom läkare bäst kan bedöma läkemedlets kliniska relevans och också kan förväntas ha särskilt goda förutsättningar att bedöma läkemedlet utifrån ett patientperspektiv.

I Riksrevisionens intervjuer med chefer och utredare framkommer flera förklaringar till det bestående bemanningsproblemet. En förklaring till att det är svårt att rekrytera och behålla läkare är att flera läkare söker sig till arbetsgivare där möjligheterna till forskning och vetenskaplig fortbildning ter sig bättre. Många läkare vill dessutom möta patienter, vilket man inte gör som utredare på Läkemedelsverket. Intervjuade kliniska utredare anser också att Läkemedelsverket inte erbjuder konkurrensmässiga löner.

3.6 Sammanfattande iakttagelser

3.6.1 Läkemedelsverket har prioriterat ned viss granskning av läkemedels risker

Läkemedelsverket anser att det finns resursbrist vid enheten för kliniska prövningar, enheten för läkemedelssäkerhet och tillsynsavdelningen. Gemensamt för

¹⁶⁹ Möte med Läkemedelsverkets ledningsgrupp, 2015-05-18.

¹⁷⁰ Se t.ex. Ds S 1978:12, *Den statliga läkemedelskontrollen: uppgifter, organisation och finansiering*, och SOU 1987:20, *Läkemedel och hälsa: betänkande av 1983 års läkemedelsutredning*.

dessas enheter är att de ansvarar för myndighetens mer renodlat säkerhetsorienterade arbete.

Riksrevisionen har också funnit att Läkemedelsverket prioriterar ner utredning av vissa renodlat säkerhetsorienterade uppgifter. Säkerhetsrapporter under provningens gång (DSUR) handläggs inte, säkerhetsrapporter efter läkemedels godkännande (PSUR) har handlagts med fördröjning, antalet inspektioner av kliniska provningar har minskat och ambitionsnivån med avseende på utredning av rapporter om biverkningar från hälso- och sjukvården och allmänheten har sänkts. Orsakerna till detta uppges vara små resurser och personalbrist. Läkemedelsverket har också ifrågasatt värdet av några av de nämnda aktiviteterna. Utöver detta menar Riksrevisionen att den bestående underbemanningen av kliniska utredare riskerar att gå ut över myndighetens förmåga att utreda läkemedelssäkerhet.

De avgifter som företagen betalar ska täcka de kostnader som Läkemedelsverket har för att utreda företagens ansökningar. Läkemedelsverket har begärt att avgifterna ska höjas för att myndigheten bland annat ska kunna utreda företagens säkerhetsrapporter under pågående klinisk provning. Samtidigt som myndigheten hänvisar till bristande resurser används medel till innovationsfrämjande verksamhet som inte kompenseras med anslag.

Läkemedelsverkets ledning har en utmaning att styra mot rätt avvägning mellan att å ena sidan snabbt få ut läkemedel på marknaden och å andra sidan se till att ha tillräckligt god kunskap om läkemedlens risker. Ledningens hållning är att myndigheten ska eftersträva goda relationer med företagen, vilket bland annat innebär en uttalad prioritering av skyndsam handläggning av företagens ansökningar. Strävan mot skyndsam handläggning kan dock ha gått ut över kapaciteten att utföra renodlat säkerhetsorienterade uppgifter.

3.6.2 Läkemedelsverket håller inte tillräckligt isär främjande och kontrollerande uppgifter

Läkemedelsverket är huvudsakligen en kontroll- och tillsynsmyndighet. Det innebär bland annat att myndigheten ska se till att läkemedelsföretagens ekonomiska intressen inte går ut över läkemedelssäkerheten. Utöver kontroll och tillsyn har myndigheten till uppgift att underlätta för läkemedelsföretagen att utveckla nya läkemedel. Detta sker främst genom vetenskaplig rådgivning och innovationsstöd till läkemedelsföretag. Att samtidigt kontrollera och främja företagens verksamhet innebär att det kan uppstå intressekonflikter på myndigheten. Ett vanligt sätt att hantera potentiella intressekonflikter inom staten är att hålla isär främjande och kontrollerande uppgifter, så att de får verka oberoende av varandra. Ett exempel på detta är när Inspektionen för vård och omsorg (IVO) tog över Socialstyrelsens tillsyn. Inom Läkemedelsverket finns däremot en tendens till minskat isärhållande av uppgifterna. Innovationskontoret ska till exempel läggas ner och arbetet där ska tydligare integreras inom myndigheten. Ett annat exempel är att vissa säkerhetsgranskande

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

uppgifter som tidigare låg på enheten för läkemedelssäkerhet nu flyttats till enheterna för effekt och säkerhet.

3.6.3 Regeringens styrning av Läkemedelsverket sänder dubbla signaler

Regeringen har de senaste åren fört en aktivt innovationsfrämjande läkemedelspolitik som involverar Läkemedelsverket. Regeringen har successivt ändrat Läkemedelsverkets roll från att kontrollera och utöva tillsyn till att också främja utveckling av nya läkemedel. I vissa avseenden har den här politiken försvårat Läkemedelsverkets redan svåra uppgift att göra avvägningar mellan olika sätt att främja folkhälsan. Den intressekonflikt som finns på läkemedelsområdet har alltså tydligare byggts in i myndigheten. Förändringen innebär också en rollförskjutning som kan försvåra myndighetens förmåga att upprätthålla ett tillräckligt mått av integritet gentemot läkemedelsindustrin.

3.6.4 Modellen för Läkemedelsverkets avgiftsfinansiering kan leda till fel prioriteringar

Läkemedelsverkets huvudsakliga intäktsbas kommer från de avgifter läkemedelsföretagen betalar för myndighetens utredningar. Genom att verka för en stor tilldelning av utredningsuppdrag från EMA kan myndigheten öka sina intäkter. Redan före EU-inträdet bedömde Läkemedelsverket att ett stort antal EMA-uppdrag (rapportörskap) är en nyckelåtgärd för att säkra myndighetens omsättning. I Riksrevisionens granskning framkommer att Läkemedelsverket under en period har prioriterat ner en renodlat säkerhetsorienterad utredningsuppgift till förmån för mer intäktsgenererande EU-uppdrag. Att en kontroll- och tillsynsmyndighet kan öka sina intäkter genom att prioritera ner säkerhetsarbetet, kan motivera en översyn av myndighetens finansieringsmodell.

3.6.5 Stor närhet till läkemedelsföretag utmanar Läkemedelsverkets integritet

Riksrevisionens bedömning är att myndigheterna på ett proceduriellt plan, genom exempelvis jävsdeklarationer, hanterar risk för individuella intressekonflikter på ett korrekt sätt. Samtliga utredare ska årligen lämna in en jävsdeklaration som bedöms av närmaste chef. Ungefär hälften av utredarna har uppgett att de har nuvarande eller tidigare intressen i företag som berörs av Läkemedelsverkets verksamhet. Av de utredare som lämnat myndigheten har ungefär hälften tagit anställning hos ett läkemedelsföretag.

Det är förvisso inte självklart att en utredare med tydlig industrikoppling nödvändigtvis är mer benägen att främja läkemedelsföretagens intressen. Men när en stor andel utredare har kopplingar till läkemedelsindustrin kan det på ett övergripande plan försvåra myndighetens förmåga att värna sin integritet och göra rätt avvägningar mellan goda värden.

4 Statens styrning med kunskap

4.1 Ökade ambitioner att styra med kunskap

Liksom andra behandlingar i hälso- och sjukvården ska läkemedelsbehandling ske inom ramen för vetenskap och beprövad erfarenhet. Staten ger stöd för en kunskapsbaserad förskrivning av läkemedel genom att publicera produktinformation, kunskapsstöd och rekommendationer. Det är dock upp till förskrivare att bedöma vilka läkemedel som ska förskrivas till vilken patient och hur läkemedlet ska doseras och administreras.

Mängden medicinsk vetenskaplig litteratur har ökat. SBU bedömer att det varje år publiceras ungefär 1,4 miljoner vetenskapliga artiklar som utvärderar olika behandlingsmetoder.¹⁷¹ Enligt en rapport från Socialstyrelsen har den ökade mängden kunskap tillsammans med ökade effektiviseringskrav i vården inneburit "en förändring av den professionella kulturen där läkare blir allt mer beroende av rekommendationer, vars grunder de i allt mindre grad känner till"¹⁷². Mot denna bakgrund är det särskilt viktigt att den kunskap som staten producerar och förmedlar till hälso- och sjukvården bygger på gedigna bedömningar av kunskapsläget och har hög trovärdighet.

Staten har under de senaste decennierna successivt höjt sin ambition att styra med kunskap inom hälso- och sjukvården. Till exempel föreslog regeringens särskilda utredare för effektivisering av vården i december 2014 att nationella riktlinjer ska göras obligatoriska för hälso- och sjukvården och en statlig utredning har föreslagit att staten ska initiera en ny form av nationella behandlingsrekommendationer som riktar sig till vårdpersonal.¹⁷³ Regeringen har också nyligen inrättat nytt rådgivande organ, Rådet för styrning med kunskap, för att öka samarbetet mellan myndigheter med uppdrag att styra utifrån kunskap inom vård- och omsorgsområdet.¹⁷⁴

4.2 Styrning med kunskap på läkemedelsområdet

När ett läkemedel är godkänt och produktresumén är publicerad fortsätter forskare och läkemedelsföretag att generera ny kunskap om läkemedel. Denna kunskap resulterar bland annat i publicerade artiklar i vetenskapliga tidskrifter. För att hjälpa

¹⁷¹ SBU (2014), *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok*. 2 uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), s. 7.

¹⁷² Socialstyrelsen & Sveriges Kommuner och Landsting (2009), *Mot en effektivare kunskapsstyrning – Kartläggning och analys av nationellt och regionalt stöd för en evidensbaserad praktik i hälso- och sjukvården*, s. 54.

¹⁷³ Socialdepartementet (2014), *Diskussions-PM från utredningen En nationell samordnare för effektivare resursutnyttjande inom hälso- och sjukvården* (S 2013:14), s. 22 f.

¹⁷⁴ Förordning (2015:155) om statlig styrning med kunskap avseende hälso- och sjukvård och socialtjänst.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

hälso- och sjukvården att prioritera utifrån den samlade kunskapen tar staten fram olika vägledande dokument, som är offentliga. De granskade dokumenten är: Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer, SBU:s kunskapsöversikter och Socialstyrelsens nationella riktlinjer.

Utifrån den problembeskrivning som presenterades i kapitel 2 behöver myndigheterna hantera två problem: 1) skevheter i publicerat material och 2) intressekonflikter bland externa experter. Vi har granskat vilka åtgärder myndigheterna vidtar för att minimera de negativa konsekvenserna av dessa problem när de tar fram kunskapsunderlag och rekommendationer för hälso- och sjukvården.

Tabell 4 De statliga verktyg för styrning med kunskap som ingår i Riksrevisionens granskning

Dokument	Ansvarig myndighet
Behandlingsrekommendationer, produktresumé (SPC)*	Läkemedelsverket
Systematiska kunskapsöversikter	SBU
Nationella riktlinjer	Socialstyrelsen

*föresättningar för framtagning av SPC beskrivs i kapitel 3

4.2.1 Socialstyrelsens nationella riktlinjer

Av Socialstyrelsens instruktion framgår att myndigheten ska bidra till att hälso- och sjukvården och socialtjänsten bedrivs enligt vetenskap och beprövad erfarenhet genom kunskapsutveckling, kunskapsstöd och föreskrifter.¹⁷⁵ I instruktionen hänvisas också till den nya förordning som reglerar myndigheternas styrning med kunskap inom hälso- och sjukvård samt socialtjänst.¹⁷⁶ Här framgår att statens styrning med kunskap bland annat sker genom icke bindande kunskapsstöd som syftar till att bidra till att hälso- och sjukvård och socialtjänst bedrivs i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet. Dessa kunskapsstöd ska utgöra ett stöd för huvudmän (landsting/regioner och kommuner) och olika professioner som har ansvar för att patienter och brukare ges en god vård, i enlighet med hälso- och sjukvårdslagen (1982:763). I regleringsbrevet för 2016 får Socialstyrelsen också i uppdrag att återrapportera insatser för att främja innovation inom myndighetens ansvarsområde.¹⁷⁷

¹⁷⁵ Förordning (2015:284) med instruktion för Socialstyrelsen.

¹⁷⁶ Förordning (2015:155) om statlig styrning med kunskap avseende hälso- och sjukvård och socialtjänst.

¹⁷⁷ Socialdepartementet (2015), Regleringsbrev för budgetåret 2016 avseende Socialstyrelsen.

Socialstyrelsen publicerar *nationella riktlinjer* med rekommendationer om prioriteringar som berör de stora folksjukdomarna. Rekommendationerna ska huvudsakligen tjäna som vägledning för beslutsfattare vid prioriteringar om vårdens organisering, men de kan också utgöra underlag för utformning av landstingens vårdprogram. Från och med juli 2015, då den nya förordningen för kunskapsstyrning¹⁷⁸ trädde i kraft, tar SBU fram kunskapsunderlagen för nationella riktlinjer.¹⁷⁹ Tidigare använde Socialstyrelsen kunskapsöversikter, från till exempel SBU, när sådana fanns inom det aktuella ämnet. I andra fall gjorde Socialstyrelsen en egen systematisk genomgång av den vetenskapliga litteraturen, ofta med hjälp av ett stort antal externa experter.¹⁸⁰

I linje med de ökade ambitionerna har kunskapsunderlagen som staten producerar blivit allt fler, och fler experter har involverats. Socialstyrelsens första nationella riktlinje (för diabetessjukvård) skrevs exempelvis av två experter 1996. Nu finns det femton aktuella riktlinjer som var och en har involverat upp till ett hundratal externa experter. I dag riktar Socialstyrelsen över 2 600 rekommendationer till hälso- och sjukvården.¹⁸¹

4.2.2 Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer

Läkemedelsverket styr läkemedelsförskrivningen bland annat genom de *behandlingsrekommendationer* som myndigheten publicerar för vissa utvalda sjukdomsområden.¹⁸² Dessa riktar sig i första hand till förskrivare och avser främst läkemedelsbehandling, men kan även omfatta andra behandlingsmetoder. Behandlingsrekommendationerna berör inte enskilda läkemedel utan hela läkemedelsgrupper, till exempel blodtryckssänkande läkemedel. Behandlingsrekommendationerna bygger huvudsakligen på extern expertkunskap och publicerade studier, inte på de underlag som Läkemedelsverket utgått ifrån i samband med utredningar inför till exempel beslut om marknadsgodkännande av ett läkemedel. Personer på Läkemedelsverket deltar dock i framtagningsarbetet och godkänd produktinformation ligger som en bottenplatta för arbetet.¹⁸³

¹⁷⁸ Förordning (2015:155) om statlig styrning med kunskap avseende hälso- och sjukvård och socialtjänst.

¹⁷⁹ SBU:s årsredovisning 2015, s. 5.

¹⁸⁰ Socialstyrelsen (2013), *Rutin 4.1 Vetenskapligt underlag, Ledningssystem Rut.*

¹⁸¹ Riksrevisionen (2013), *Mer patientperspektiv i vården – är nationella riktlinjer en metod?* RiR 2013:4, s. 13, 36, 48; Myndigheten för vårdanalys (2015), *Lång väg till patientnytta – en uppföljning av nationella riktlinjers inverkan på vården i ett decentraliserat system*, s. 43.

¹⁸² Andra viktiga kunskapsdokument inkluderar t.ex. läkemedelsmonografier och information från Läkemedelsverket.

¹⁸³ Läkemedelsverket (datum saknas), *Utarbetande av behandlingsrekommendationer och kunskapsunderlag, Instruktion 00680.*

4.2.3 SBU:s systematiska kunskapsöversikter

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) har till uppgift att vetenskapligt utvärdera tillämpade och nya medicinska metoder i hälso- och sjukvården ur medicinskt, ekonomiskt, samhälleligt och etiskt perspektiv.¹⁸⁴ SBU får också via regleringsbrev mer specifika uppdrag. Myndigheten bedriver till exempel en upplysningstjänst dit hälso- och sjukvårdspersonal kan vända sig med kliniska frågeställningar som kräver en snabb utvärdering av det vetenskapliga underlaget. SBU ska också granska och sprida internationella kunskapsöversikter och medicinska utvärderingar samt identifiera kunskapsluckor av strategisk betydelse.¹⁸⁵

SBU publicerar *kunskapsöversikter* som ska fylla en vägledande funktion för vårdpersonal och beslutsfattare på olika nivåer. De utgör ett viktigt underlag för Socialstyrelsens nationella riktlinjer men har också en direkt inverkan på prioriteringar inom hälso- och sjukvården.¹⁸⁶ Kunskapsöversikterna tas fram genom systematisk genomgång av vetenskaplig litteratur och bedömning av vilka effekter och risker som är förknippade med olika behandlingsmetoder. Externa experter fyller en viktig funktion vid sidan av den vetenskapliga litteraturen.

SBU beskriver sig som en oberoende myndighet som tar fram opartiska och vetenskapligt tillförlitliga beslutsunderlag. Myndigheten har ett uttalat kritiskt förhållningssätt gentemot läkemedelsindustrins informationsövertag och har gett konkreta exempel på när myndigheten nyanserat information från läkemedelsföretag som varit "odelat positiva och ensidiga".¹⁸⁷

4.3 Myndigheternas korrigering för skevheter i publicerat material

Som framgick av kapitel 2 finns det skevheter i den publicerade forskningen om läkemedel. Kunskapsöversikter och riktlinjer som uteslutande bygger på publicerade studier riskerar därför att drabbas av samma skevhet.¹⁸⁸ Myndighetsutredare och experter som Riksrevisionen har intervjuat är väl medvetna om detta problem. Tjänstemän och experter vid de tre berörda myndigheterna hänvisar till en undersökning som gjordes på Läkemedelsverket 2003. Den visade att dokumentationen

¹⁸⁴ Förordning (2007:1233) med instruktion för Statens beredning för medicinsk utvärdering.

¹⁸⁵ Socialdepartementet (2014), Regleringsbrev för budgetåret 2016 avseende Statens beredning för medicinsk utvärdering.

¹⁸⁶ SBU (2014), *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok*.

¹⁸⁷ SBU (2012), *SBU påverkar vården – ett försök att värdera effekterna av kunskapsspridning*, best.nr: 902-17.

¹⁸⁸ Se t.ex. Schroll, J. & Bero, L. (2015), Regulatory agencies hold the key to improving Cochrane Reviews of drugs [editorial]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015(4).

som företagen skickar till Läkemedelsverket i samband med ansökan om marknads-godkännande ger en mer heltäckande och balanserad bild än det publicerade material som andra myndigheter, förskrivare och forskare har tillgång till.¹⁸⁹

4.3.1 Läkemedelsverket

Flera omständigheter talar för att Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer inte är särskilt drabbade av skevheter i publicerat material. När Läkemedelsverket tar fram behandlingsrekommendationer har myndigheten tillgång till all den dokumentation från kliniska prövningar som läkemedelsföretagen skickat in i samband med ansökan om marknadsgodkännande av läkemedel. Myndighetens interna experter har också ingående kännedom om detta material. Varje behandlingsrekommendation kvalitetssäkras av samma utredargrupp (Q-gruppen) som kvalitetssäkrar utredningar av ansökan om marknadsgodkännande och kliniska prövningar. Denna grupp kan således reagera om en behandlingsrekommendation tydligt avviker från den bild som kommit fram i det tidigare utredningsmaterialet. Det finns samtidigt indikationer på att Läkemedelsverkets interna kunskap och kompetens kan nyttjas mer i arbetet med behandlingsrekommendationer.

Ett viktigt moment i utformningen av behandlingsrekommendationen är ett arbetsseminarium som domineras av externa experter, men där även Läkemedelsverkets egna utredare deltar. I normalfallet ges några av de externa experterna i uppdrag att inför mötet skriva bakgrundkapitel utifrån egen litteratursökning och beprövad erfarenhet. Ibland anlitas även Läkemedelsverkets utredare för att skriva bakgrundskapitel.¹⁹⁰

Det huvudsakliga kunskapsunderlaget för experternas bakgrundskapitel utgörs av artiklar publicerade i vetenskapliga tidskrifter. Kapitelförfattarna ansvarar själva för litteratursökningen, men kan få stöd av Läkemedelsverkets informationsspecialist med att söka fram publicerad litteratur. Om SBU eller någon annan myndighet har gjort en systematisk kunskapsöversikt använder Läkemedelsverket denna i arbetet med en viss behandlingsrekommendation. Då litar Läkemedelsverket på att den myndighet som gjort sökningen har korigerat för eventuella problem med selektiv publicering.¹⁹¹ Enligt en expert vid Läkemedelsverkets enhet för medicinsk information ingår även den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) publikt tillgängliga utredningsrapporter som underlag för behandlingsrekommendationer. I den

¹⁸⁹ Melander, H. m.fl. (2003), Evidence based medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications, *British Medical Journal* 31(326).

¹⁹⁰ Läkemedelsverket (datum saknas), *Utarbetande av behandlingsrekommendationer och kunskapsunderlag*. Identitetsnummer 00680, version 2.

¹⁹¹ Ibid.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

interna instruktionen framgår dock inte att utredningsrapporter, varken publika eller interna, bör ingå i kunskapsunderlaget.¹⁹²

Läkemedelsverket har publicerat 18 behandlingsrekommendationer sedan 2012. Riksrevisionens genomgång av dessa dokument indikerar att de interna experternas medverkan som manusförfattare har minskat. Under de två första åren av perioden var interna experter författare i fem av de sju (71 procent) rekommendationer som publicerades. Under de två sista åren var motsvarande andel tre av elva (27 procent). Riksrevisionens intervjuer med externa experter och Läkemedelsverkets utredare bekräftar att intern kompetens och internt utredningsmaterial nyttjas i relativt begränsad utsträckning.¹⁹³ Ingen har kunnat ge exempel på att de interna experterna har tillfört väsentlig information från Läkemedelsverkets eget utredningsarbete.

4.3.2 Statens beredning för social och medicinsk utvärdering (SBU)

SBU uppvisar medvetenhet om skevheter i publicerat material och vidtar också konkreta åtgärder för att motverka dessa. Detta framgår både i intervjuer och i den handbok där SBU beskriver arbetet med systematiska kunskapsöversikter. I handboken påpekas till exempel att "studier som sponsrats av industrin eller andra aktörer med egenintressen av resultaten överskattar effekterna av sina produkter."¹⁹⁴ Handboken understryker också vikten av att ta ställning till om kunskapsöversikten fångat in alla relevanta artiklar.¹⁹⁵

SBU har en gång begärt ut opublicerad information från olika läkemedelsföretag. Det tog dock lång tid att få svar från företagen, och det blev uppenbart att åtminstone ett företag underlät att lämna ut en stor opublicerad prövning som visade att preparatet inte hade avsedd effekt. Två av företagen krävde att SBU skrev på så omfattande sekretessförbindelser att materialet i praktiken blev oanvändbart. Utredarna ansåg att insatsen var mycket tids- och resurskrävande och inte gav något material av värde.¹⁹⁶

SBU begär i regel ingen information direkt från företagen och efterfrågar inte heller opublicerad information från Läkemedelsverket. I stället används statistiska metoder för att uppskatta risken för att det publicerade materialet är skevt. Metoderna vilar på antagandet att de största studierna ger den mest tillförlitliga uppskattningen

¹⁹² E-post från expert vid Läkemedelsverkets enhet för medicinsk information, 2016-01-21.

¹⁹³ Detta framgår av intervjuer med utredare av marknadsgodkännande, intervju med senior expert vid Läkemedelsverkets enhet för medicinsk information samt Läkemedelsverkets interna instruktion för framtagning av behandlingsrekommendationer: Läkemedelsverket (datum saknas), *Utarbetande av behandlingsrekommendationer och kunskapsunderlag*. Identitetsnummer 00680.

¹⁹⁴ SBU (2014), *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården. En handbok*, s. 147.

¹⁹⁵ *Ibid.*, s. 55.

¹⁹⁶ Eliasson, M. & Bergqvist, D. (2001), Forskningsresultat bör vara allmänt tillgängliga! Fallbeskrivning visar hinder vid kontakt med läkemedelsindustrin, *Läkartidningen* 98(37), s. 3913–3916.

av ett läkemedels effekter. Om alla studier är publicerade förväntas resultaten från de mindre studierna fördela sig jämnt runt de största studierna, vilket innebär att antalet studier som är mer positiva antas överensstämma med antalet studier som är mer negativa. Om flertalet av de mindre studierna däremot är mer positiva ses detta som en indikation på skevhet, det vill säga att det finns ett antal negativa studier som inte är publicerade. SBU graderar då ner värdet av de mindre studier som är publicerade.¹⁹⁷

Denna metod bidrar således till att eventuella problem med skev publicerad forskning kan upptäckas och åtgärdas genom statistiska metoder. Man kan dock ifrågasätta om metoden tillräckligt effektivt åtgärdar problemet. Den bygger nämligen på en rad antaganden som sällan uppfylls till fullo. Ett sådant antagande är att selektiv publicering främst gäller små studier och att stora studier nästan alltid blir publicerade oavsett resultat. Forskning har dock visat att det inte är ovanligt att även stora studier förblir opublicerade.¹⁹⁸ SBU har själva gjort denna erfarenhet i samband med en kunskapsöversikt.¹⁹⁹

När en stor studie förblir opublicerad kan man anta att resultaten oftast är negativa eftersom positiva resultat skulle varit god marknadsföring för dem som stått bakom studien. Konsekvensen av att en stor studie inte blir publicerad är att de stora studier som är publicerade riskerar utgöra en felaktig normpunkt.

Ett andra antagande är att skevhet i publicerat material huvudsakligen uppkommer på grund av att en del av det vetenskapliga underlaget är opublicerat, det vill säga selektiv *publicering*. En betydande skevhet uppkommer dock, enligt forskning, som effekt av att de studier som är publicerade rapporterar en förhöjd effekt av de studerade preparaten.²⁰⁰ Sådan selektiv *rapportering* kan inte korrigeras genom statistiska metoder. För att kunna upptäcka och korrigera för detta krävs läsning av dokumentation som mer korrekt återger resultaten från kliniska prövningar. Av bland

¹⁹⁷ Intervju med programchef och två projektledare vid SBU, 2014-12-02. De statistiska metoderna för detta kallas *funnel plots* och *trim and fill* och finns beskrivna i SBU (2014), *Utvärdering av metoder inom hälso- och sjukvården. En handbok*, s. 124 ff.

¹⁹⁸ Se t.ex. World Health Organisation (2015), *WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results* och Jones C. m.fl. (2013), Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis, *British Medical Journal* 347.

¹⁹⁹ Eliasson, M. & Bergqvist, D. (2001), Forskningsresultat bör vara allmänt tillgängliga! Fallbeskrivning visar hinder vid kontakt med läkemedelsindustrin, *Läkartidningen* 98(37).

²⁰⁰ Se t.ex. Melander, H. m.fl. (2003), Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications, *British Medical Journal* 31(326).

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

annat denna anledning efterfrågar forskare och vissa europeiska myndigheter tillgång till det regulatoriska material som företag tagit fram i samband med till exempel ansökan om marknadsgodkännande.²⁰¹

4.3.3 Socialstyrelsen

Enligt tjänstemän vid Socialstyrelsen och experter kopplade till myndighetens riktlinjearbete har Socialstyrelsen inte tillgång till de resultatrapporter som Läkemedelsverket får in från läkemedelsföretagen i samband med utredning av marknads-
godkännande. Socialstyrelsen försöker i regel heller inte få tillgång till denna information, vare sig via Läkemedelsverket eller via berörda läkemedelsföretag. I likhet med Läkemedelsverket använder Socialstyrelsen SBU:s kunskapsöversikter när sådana finns och förlitar sig då på att SBU har korrigerat för eventuella skevheter.

Av Socialstyrelsens interna rutinbeskrivning för framtagande av vetenskapligt underlag framgår att endast studier publicerade i fulltext ska granskas men att opublicerat material kan ge viktig information för att besvara frågor om publikationsbias. Det framgår dock inte närmare vilken typ av opublicerade dokument som åsyftas, hur Socialstyrelsens externa experter ska få tillgång till dem eller hur de ska användas.²⁰²

Såväl Socialstyrelsen som SBU har, enligt tjänstemän vid Regeringskansliet, själva att definiera vilket kunskapsunderlag som ska ligga till grund för styrningen med kunskap.²⁰³

4.3.4 Nya förutsättningar för att korrigera för skevheter

Det finns två register över kliniska prövningar som är särskilt relevanta för svenska myndigheter och forskare: EMA:s register *EudraCT* och FDA:s register *ClinicalTrials.gov*. Båda dessa register har utvecklats i syfte att skapa transparens och överblick över de prövningar som genomförs. Tanken är att forskare och myndigheter ska kunna hitta opublicerade prövningar i registren och sätta press på företagen att dela med sig av resultaten från prövningarna.²⁰⁴

EudraCT omfattar huvudsakligen prövningar som genomförts i Europa sedan 2004.²⁰⁵ Kunskapsbasen för de läkemedel som skrivs ut i dag härrör dock till stor del från prövningar som genomfördes före 2004, och resultaten från dessa prövningar

²⁰¹ Se t.ex. Köhler, M. (2015), Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports, *British Medical Journal* 350(796), och Hart, B. m.fl. (2012), Effect of reporting bias on meta-analyses of drug trials: reanalysis of meta-analyses, *British Medical Journal* 2012:344.

²⁰² Socialstyrelsen (2013), *Rutin 4.1 Vetenskapligt underlag. Ledningssystem Rutin*.

²⁰³ Möte med tjänstemän vid Socialdepartementet, 2014-12-04.

²⁰⁴ Dickersin, K. & Rennie, D. (2012), The Evolution of Trial Registries and Their Use to Assess the Clinical Trial Enterprise, *Journal of the American Medical Association, JAMA* 307(17), s. 1861.

²⁰⁵ Se EudraCT:s webbplats: www.clinicaltrialsregister.eu/about.html, hämtad 2015-12-21.

finns inte i EudraCT. Många kliniska prövningar har dessutom genomförts utanför Europa och ingår därför inte heller i registret. De svenska experter som Riksrevisionen har intervjuat hänvisar därför sällan till EudraCT utan till ClinicalTrials.gov som anses vara mer heltäckande.

ClinicalTrials.gov omfattar främst prövningar som har genomförts i USA sedan 1997. Här ingår till viss del även prövningar som har genomförts utanför USA, men täckningsgraden är osäker. Registrering är tvingande sedan 2007 enligt amerikansk lagstiftning, men forskning visar att inrapporteringsgraden av prövningsresultat trots detta är låg. Av de nästan 13 000 registrerade amerikanska studier som har avslutats efter 2008 hade endast 13 procent av resultaten rapporterats till registret ett år efter att studien hade avslutats.²⁰⁶ Även andra studier visar liknande resultat.²⁰⁷

För att registren ska kunna användas för att korrigera för selektiv publicering krävs att myndigheter och experter söker i registren, noterar vilka genomförda studier som inte är publicerade, tar del av inrapporterade resultat och väger in dem i sina bedömningar av det aktuella läkemedlets egenskaper. Om resultaten inte är inrapporterade krävs att myndigheter och experter begär att ansvariga företag lämnar ut information om dem.

Riksrevisionens intervjuer med experter och tjänstemän vid de granskade myndigheterna visar att registren inte används på ett systematiskt sätt. Samtliga intervju personer är dessutom tveksamma till att begära ut information om opublicerade studier direkt från företagen.

EMA publicerar utredningsrapporter (*European public assessment reports*, EPAR) om godkända läkemedel på sin webbplats. EPAR ska ge en heltäckande bild av vilka prövningar som har genomförts för ett visst läkemedel, prövningarnas metodologiska upplägg samt vilka effekter och biverkningar som har kommit fram i prövningarna. Flera experter som Riksrevisionen har intervjuat menar att detta avsevärt har bidragit till att motverka problemet med skevheter i publicerat material.²⁰⁸ Samma experter säger dock att de inte använder dessa rapporter i sina kunskapsöversikter och nationella riktlinjer, vilket framstår som motsägelsefullt. Representeranter för Socialstyrelsens arbete med nationella riktlinjer motiverar detta med att regulatoriskt material (som EPAR) faller utanför myndighetens avgränsning av vad som kan ingå i deras kunskapsunderlag. Representeranter för SBU:s kunskapsöversikter menar att EPAR innehåller mindre utförlig information än publicerade stu-

²⁰⁶ Saito, H. & Gill, C. (2014), How frequently do the results from completed US clinical trials enter the public domain? A statistical analysis of the ClinicalTrials.gov database, *PLoS One*. 2014;9(7).

²⁰⁷ Se t.ex. Prayle, A. m.fl. (2012), Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study, *British Medical Journal* 2012(344).

²⁰⁸ Intervju med programchef vid SBU, 2014-12-02; intervjuer med två seniora experter kopplade till Socialstyrelsens riktlinjearbete, 2015-02-10 och 2015-02-18.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

dier och att det därför kan vara svårt att inkludera dokumentens data i kunskapsunderlaget för en kunskapsöversikt. Däremot händer det att SBU använder EPAR för att få information om vilka relevanta studier som har gjorts, och vilka studier som eventuellt saknas i SBU:s underlag.

4.3.5 Brittiska och tyska myndigheter har kommit längre ...

Den dominerande uppfattningen bland de svenska myndighetsexperten och utredare som Riksrevisionen har intervjuat är att de kliniska prövningsregistren och utredningsrapporterna bidrar till att problemet med skevheter i publicerat material i huvudsak tillhör det förgångna. Utifrån exempel på hur brittiska och tyska myndigheter hanterar skevheter i publicerat material menar Riksrevisionen att denna svenska uppfattning kan ifrågasättas.

De tyska och brittiska motsvarigheterna till SBU och Socialstyrelsen har mer aktivt pekat på hur deras kunskapsöversikter är drabbade av skevheter i kunskapsunderlaget.²⁰⁹ I Storbritannien är det *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) som tar fram kunskapsöversikter och utfärdar nationella riktlinjer. NICE ber rutinmässigt läkemedelsföretag att inkomma med opublicerade resultatrapporter som berör de läkemedel myndigheten utvärderar.²¹⁰ Om företaget är globalt kräver NICE att företagets brittiska gren deklarerar att alla relevanta resultat har rapporterats.²¹¹

NICE har vissa sanktionsmöjligheter om ett företag inte inkommer med begärda data. Organisationen kan till exempel skjuta upp publiceringen av en kunskapsöversikt eller en riktlinje, alternativt underlåta att rekommendera en viss läkemedelsbehandling med hänvisning till att opublicerade data inte gjorts tillgängliga. När NICE inte får utfästelser från företaget på global nivå förlitar de sig på de utredningsrapporter (EPAR) som EMA publicerar efter marknadsgodkännande.²¹²

SBU:s tyska motsvarighet *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) kräver att berörda läkemedelsföretag delar med sig av resultaten från samtliga prövningar som företagen har finansierat. Om ett företag inte inkommer med material inom utsatt tid gör myndigheten ingen värdering av företagets läkemedel och kommenterar detta i den publicerade kunskapsöversikten. IQWiG tar dessutom rutinmässigt del av regulatoriskt material från den tyska motsvarigheten till Läkemedelsverket, företrädesvis i form av slutrapporter från kliniska prövningar, det vill säga de rapporter som beskrevs i kapitel 3.2.4.²¹³

²⁰⁹ EMA (2014), Overview of comments received on "Publication and access to clinical-trial data", EMA/240810/2013, s. 58 ff., s. 67 ff.

²¹⁰ NICE (2013), *Guide to the methods of technology appraisal 2013, Process and methods guides*, <http://publications.nice.org.uk/pmg9>, s. 24, hämtad 2015-04-20.

²¹¹ NAO (2013), *Access to clinical trial information and the stockpiling of Tamiflu*, s. 19.

²¹² Ibid.

²¹³ IQWiG, (2015), *General Methods*, version 4.2.

4.3.6 ... men får ändå kritik

Flera parlamentariska utredningskommittéer i Storbritannien, och även den brittiska motsvarigheten till Riksrevisionen National Audit Office (NAO), har riktat kritik mot att NICE inte fullt ut säkerställer att de har fullständig information om läkemedelsbehandlingar innan de publicerar kunskapsöversikter och nationella riktlinjer. NAO anser att NICE bör kräva ett utlåtande från företag också på global nivå, för att försäkra sig om att alla relevanta prövningsresultat har överlämnats till myndigheten. NAO riktar också kritik mot att NICE inte får tillgång till den regulatoriska information om läkemedel som finns vid den brittiska läkemedelsmyndigheten *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA). NAO rekommenderar därför myndigheterna att inleda ett samarbete om informationsutbyte. Bristen på ett sådant informationsutbyte innebär, menar NAO, dels att företagen belastas med onödiga informationskrav när den brittiska läkemedelsmyndigheten och NICE begär fram samma information, dels att NICE riskerar att få ett ofullständigt informationsunderlag.²¹⁴

Den parlamentariska utredningskommittén *Committee of Public Accounts* konstaterade 2013 att resultat från kliniska prövningar utgör det viktigaste underlaget när läkare, forskare och myndigheter ska bedöma hur effektiva och säkra läkemedel är. Kommittén rekommenderar NICE att:

1. säkerställa att de får in metodbeskrivningar och resultat från samtliga kliniska prövningar för alla sjukdomar som berörs av riktlinjer, inklusive slutrapporter (CSR) vid behov
2. göra informationen tillgänglig för oberoende granskning
3. rutinemässigt följa upp att inkommen information är komplett

Kommittén rekommenderar dessutom NICE och den brittiska läkemedelsmyndigheten MHRA att upprätta ett formellt informationsdelningsavtal för att säkerställa att NICE har tillgång till all regulatorisk information som MHRA fått tillgång till via ansökningsprocedurerna.²¹⁵

4.4 Förutsättningar för utbyte av information mellan svenska myndigheter

Utifrån ovanstående resonemang borde forskare och organisationer som vägleder hälso- och sjukvården med kunskap, myndigheter som Socialstyrelsen och SBU, kunna ha intresse av att ha tillgång till de kliniska studierapporter som läkemedelsföretagen skickar in till läkemedelsmyndigheter. I dessa rapporter finns den mest utförliga resultatrapporteringen, och de är inte påverkade av den skevhet som finns

²¹⁴ NAO (2013), *Access to clinical trial information and the stockpiling of Tamiflu*, s. 9.

²¹⁵ House of Commons Committee of Public Accounts (2014), *Access to clinical trial information and the stockpiling of Tamiflu, Thirty-fifth Report of Session 2013–14*, s. 5.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

i publicerat material. Dokumenten är dock omfattande, ofta flera tusen sidor, och de kan vara svåra att få tillgång till. Såväl läkemedelsföretag som EMA har dessutom visat sig vara ovilliga att dela med sig av rapporterna (se kapitel 2).

När Läkemedelsverket är ansvarigt för utredningar inom EMA tar myndigheten fram egna utredningsrapporter. Dessa rapporter publiceras inte, men Läkemedelsverket kan på begäran lämna ut handlingarna efter sekretessprövning till SBU och Socialstyrelsen.²¹⁶ Forskare har nyligen visat att användning av sådant mer lättillgängligt regulatoriskt material kan vara en av de mest tidseffektiva åtgärderna för att balansera upp skevheter i publicerat material.²¹⁷

Enligt Riksrevisionens uppfattning föreligger inga avgörande rättsliga hinder vad gäller ett sådant informationsutbyte mellan myndigheter i Sverige.²¹⁸

4.5 Myndigheternas syn på externa experter och risk för förtroendskada

Att experter som myndigheterna anlitar har arbetat för läkemedelsföretag riskerar påverka såväl myndigheternas förmåga att agera enligt regeringsformens krav på saklighet och opartiskhet som förtroendet för myndigheternas verksamhet. De tjänstemän som Riksrevisionen har intervjuat i Socialstyrelsen, SBU och Läkemedelsverket ser allvarligt på denna risk för förtroendskada och överväger därför noga vilka experter som är lämpliga att anlita.

Fackförbundet ST granskade i september 2014 jävsdeklarationer från 55 experter som anlits inom ramen för Läkemedelsverkets arbete med behandlingsrekommendationer. Av dessa 55 experter redovisade 30 kopplingar till framför allt läkemedelsföretag. I en kommentar i fackförbundets tidning *Publikt* säger Läkemedelsverket att det är svårt att hitta oberoende experter och att de krav regering och riksdag ställer på att forskare ska samverka med näringslivet har bidragit till problemet.²¹⁹

Myndigheterna har i flera fall agerat för att begränsa den förtroendskada som kan uppstå när experters oberoende ifrågasätts. Ett exempel är att Läkemedelsverket ställde in ett expertmöte för behandlingsrekommendationer om ADHD-behandling; enligt ansvarig tjänsteman vid Läkemedelsverket satt samtliga dessa experter i strategiskt rådgivande grupper vid företag som marknadsför ADHD-läkemedel.

²¹⁶ Intervju med chefsstatistiker på Läkemedelsverket, 2015-04-27.

²¹⁷ Schroll, J. m.fl. (2015), The Food and Drug Administration reports provided more data but were more difficult to use than the European Medicines Agency reports, *Journal of Clinical Epidemiology*, 68(1).

²¹⁸ Se bilaga 4 för motivering till detta påstående.

²¹⁹ Bjärvall, K. (2014), Forskare på dubbla stolar, *Publikt*, 2014-09-16, <http://www.publikt.se/artikel/forskare-pa-dubbla-stolar-17047>, hämtad 2015-08-20.

Detsamma skedde vid ett expertmöte för behandlingsrekommendationer för tromboembolisk sjukdom hos barn, där hälften av experterna bedömdes ha starka intressebindningar till läkemedelsföretag. ADHD-mötet kunde genomföras vid ett senare tillfälle men har fått kritik i media för att flera experter hade bindningar till läkemedelsföretag.²²⁰ Mötet om tromboembolisk sjukdom har, enligt samma tjänsteman, ännu inte kunnat genomföras.²²¹

Intervjuade experter och tjänstemän vid Socialstyrelsen, SBU och Läkemedelsverket är oroliga för att myndigheternas trovärdighet kan komma att påverkas av misstänkta intressebindningar bland externa experter. Riksrevisionen noterar att de däremot inte är lika oroad över att myndighetsdokumentens innehåll kan påverkas på ett otillbörligt sätt. Läkemedelsverket framhåller att de inte känner till något exempel på sådan påverkan.

4.6 Sammanfattande iakttagelser

4.6.1 Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen har insikt i problemet med skevheter i publicerat material men kompenserar inte tillräckligt för dem

Statlig styrning med kunskap som ligger till grund för hälso- och sjukvårdens prioriteringar bygger på olika kunskapsunderlag: vetenskaplig litteratur, expertkunskap och, i liten utsträckning, regulatoriskt material. Tonvikten på artiklar publicerade i vetenskapliga tidskrifter innebär att kunskapsunderlagen riskerar att påverkas av de skevheter som finns i publicerat material. Myndigheterna har insikt i problemen med skevheter i den vetenskapliga litteraturen men menar att det endast får begränsade konsekvenser för deras styrning med kunskap.

De granskade myndigheterna nyttjar endast delvis de möjligheter som finns att motverka de troliga konsekvenserna av påvisade skevheter. SBU gör förvisso statistiska korrigeringar i sina värderingar av läkemedels effekter och skadeverkningar, men detta kommer inte åt hela problemet. SBU och Socialstyrelsen efterfrågar inte opublicerad information från Läkemedelsverket eller läkemedelsföretagen. De använder heller inte kliniska prövningsregister på ett systematiskt sätt.

När Läkemedelsverket tar fram behandlingsrekommendationer har myndigheten tillgång till den opublicerade informationen från läkemedelsföretag, vilket till en del kan motverka skevheter. Det finns samtidigt indikationer på att de interna utredare

²²⁰ Se t.ex. Petersson, C. (2011), *Har gjort fel*, Aftonbladet 2011-09-30, och Petersson, C. (2011), *Läkarnas dubbelspel*, Aftonbladet 2011-09-30.

²²¹ Intervju och e-postkorrespondens med senior expert vid Läkemedelsverkets avdelning för medicinsk information, 2014-11-20.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

som har insyn i det regulatoriska materialet inte involveras så mycket i framtagningsarbetet.

4.6.2 Externa experter skapar en svårlöst intressekonflikt

Myndigheterna ser allvarigt på den risk för förtroendeskada som kan uppstå om omvärlden uppfattar att myndigheterna anlitar experter med starka kopplingar till läkemedelsindustrin. Risken för att dessa intressekonflikter ska få reella konsekvenser verkar däremot ses som ett mindre problem. Intressekonflikterna är samtidigt svårlösta eftersom de främsta experterna på läkemedelsområdet tenderar att ha eller ha haft samarbete med läkemedelsföretag.

Käll- och litteraturförteckning

Forskning och rapporter

- Abraham, J. (1995) *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry*. London: Routledge.
- Abraham, J. & Ballinger R. (2011), The neoliberal regulatory state, industry interests, and the ideological penetration of scientific knowledge: Deconstructing the re-definition of carcinogens in pharmaceuticals, *Science, Technology & Human Values* 37(5).
- Alvesson, M. & Sköldberg, K. (2008), *Tolkning och reflektion: vetenskapsfilosofi och kvalitativ metod*. Andra upplagan. Lund: Studentlitteratur.
- Avorn, J. (2013), Approval of a Tuberculosis Drug Based on a Paradoxical Surrogate Measure, *JAMA* 309(13).
- Barbui, C. & Bighelli, I. (2013), A New Approach to Psychiatric Drug Approval in Europe. *PLoS Med* 10(10).
- Barrington, R. (red.) (2014), *Transparency and good governance in global health: Transparency International UK's pharmaceuticals and healthcare programme*. Transparency International UK.
- Bergh, A. m.fl. (2013), *Allmän nytta eller egen vinning? En ESO-rapport om korruption på svenska*, Rapport till Expertgruppen för studier i offentlig ekonomi 2013:2.
- Böttiger, L. (2003), Varför ett läkemedelsverk?, i Alvan, G. & Broström, A. (red.) 1962–2003: *En epok i svensk läkemedelskontroll*. Läkemedelsverket.
- Carpenter, D. & Moss, D. (red.) (2014), *Preventing Regulatory Capture: Special Interest Influence and How to Limit it*, Cambridge, Mass.: Cambridge University Press.
- Denzin, N. (2006), *Sociological Methods: A Sourcebook*. Aldine Transaction. 5:e uppl.
- Dickersin, K. & Rennie, D. (2012), The Evolution of Trial Registries and Their Use to Assess the Clinical Trial Enterprise, *Journal of the American Medical Association*, *JAMA* 307(17).
- Eichler, H-G, m.fl. (2013), The risks of risk aversion in drug regulation, *Nature Reviews: Drug Discovery* (12).
- Eliasson, M. & Bergqvist, D. (2001), Forskningsresultat bör vara allmänt tillgängliga! Fallbeskrivning visar hinder vid kontakt med läkemedelsindustrin, *Läkartidningen* 98(37).
- Eliasson, M. (2008), Duplikatpublicering ett sätt att försköna forskningsresultat: oetiskt missbruk som hotar trovärdiga systematiska översikter och metaanalyser, *Läkartidningen*, 97(32–33).

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

- Epstein, S. (1997), Activism, drug regulation and the politics of therapeutic evaluation in the AIDS era: A case study of ddC and the 'surrogate markers debate', *Social Studies of Science* 27(5).
- Garattini, S. & Bertele, V. (2011), Anything new in EU pharmacovigilance? *European Journal of Clinical Pharmacology* 67(11).
- Goldacre, B. (2012), *Bad Pharma – How medicine is broken, and how we can fix it*, London: Fourth Estate.
- Gyllensten (2014), *Economic impact of drug-related morbidity in Sweden – Estimated using experts' opinion, medical records and self-reports*. Göteborgs universitet.
- Gyllensten, H. & Hakkarainen, K. (2014), Economic Impact of Adverse Drug Events – A Retrospective Population-Based Cohort Study of 4970 Adults, *PLoS One* 9(3).
- Gøtzsche, P. & Jørgensen, A. (2011), Opening up data at the European Medicines Agency, *British Medical Journal* 2011:342.
- Gøtzsche, Peter C. (2013) *Deadly medicines and organised crime: How big pharma has corrupted health care*. London: Radcliffe Publishing.
- Hart, B. m.fl. (2012), Effect of reporting bias on meta-analyses of drug trials: reanalysis of meta-analyses, *British Medical Journal* 2012:344.
- Hedlund, F. (2008), Kan man lita på kliniska studier? *Läkartidningen*, vol. 105, nr 43.
- Herder, M. (2014), Toward a jurisprudence of drug regulation, *Journal of Law, Medicine & Ethics* 42(2).
- Jacobsson, B. & Sundström, G. (2006), *Från hemvävd till invävd: Europeisering av svensk förvaltning och politik*. Liber: Malmö.
- Jefferson, T. m.fl. (2014), Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children, *Cochrane Database Syst Rev* 10(4).
- Jones C. m.fl. (2013), Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis, *British Medical Journal* 2013:347.
- Jonzon, B. & Dunder, K. (2014), Godkännande av läkemedel, *Läkemedelsboken 2014*, Läkemedelsverket.
- Junker, S. (2014), *Att skapa gemenskap: Hur beslut fattas i en EU-myndighet*, Handelshögskolan i Stockholm, doktorsavhandling.
- Jönsson, B. & Carlsson, K. S. (2013), *Värdet av läkemedel*, SNS Förlag.
- Kim, J.W. (2012), Arbiter of science: Institutionalization and status effects in FDA drug review 1990–2004, *Strategic Organization* 10(2).

- Köhler, M. (2015), Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports, *British Medical Journal* 350(796).
- Lessig, L. (2013), "Institutional Corruption" defined, *Journal of Law, Medicine and Ethics*, Vol. 14(3).
- Lichtenberg, F. (2012), *Pharmaceutical innovation and longevity growth in 30 developing OECD and high-income countries, 2000–2009*, NBER Working Paper No. 18235.
- Liedholm, H. (2014), Evidensbaserad läkemedelsvärdering, *Läkemedelsboken 2014*, Läkemedelsverket.
- Light, D. & Lexchin, J. (2012), Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money?, *British Medical Journal* 2012:345.
- Light, D., Lexchin, J. & Darrow, J.J. (2013), Institutional Corruption of Pharmaceuticals and the Myth of Safe and Effective Drugs, *Journal of Law, Medicine and Ethics* 14(3).
- Lindström, L. & Bruun, N. (2012), *Svängdörr i staten – en ESO-rapport om när politiker och tjänstemän byter sida*, rapport till Expertgruppen för studier i offentlig ekonomi 2012:1.
- Lundh A., m.fl. (2012), Industry sponsorship and research outcome, *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, Nr 12.
- Lönngren, R. (2003), Milstolpar på vägen, i Alvan, G. & Broström, A. (red.) 1962–2003: *En epok i svensk läkemedelskontroll*. Läkemedelsverket.
- Marin dos Santos, M. & Attalah A.N (2015): FDAAA Legislation is working, but methodological flaws undermine the reliability of clinical trials: a cross-sectional study, *PeerJ* 3:e 1015.
- Melander, H. m.fl. (2003), Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications, *British Medical Journal* 31(326).
- Olshov, A. (2014), *Läkemedelsindustrin i Danmark och Sverige 2014: Dansk succé och svenska ras fortsätter*, Öresundsinstitutet.
- Pettersson, B. & Lichtenberg, F.R. (2013), The value of pharmaceutical innovation – within the context of policies that impact use of new medicines in Sweden, Report from SNS's research programme *The Value of New Pharmaceuticals*.
- Prayle, A. m.fl. (2012), Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study, *British Medical Journal* 2012:344.
- Rodwin, M. (2012), Independent Clinical Trials to Test Drugs: The Neglected Reform, *St. Louis Law Review* 6(113).

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

Saito, H. & Gill, C. (2014), How frequently do the results from completed US clinical trials enter the public domain? A statistical analysis of the ClinicalTrials.gov database, *PLoS One*. 9(7).

Sameer, S.C. (2003): Industry Funding of Clinical Trials: Benefit or Bias? *JAMA* 290(1).

Schmucker, C. m.fl., (2014), Extent of Non-Publication in Cohorts of Studies Approved by Research Ethics Committees or Included in Trial Registries, *PLoS One* 9(12).

Schroll, J. & Bero, L. (2015), Regulatory agencies hold the key to improving Cochrane Reviews of drugs [editorial]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015(4).

Schroll, J. m.fl. (2015), The Food and Drug Administration reports provided more data but were more difficult to use than the European Medicines Agency reports, *Journal of Clinical Epidemiology* 68(1).

Smith, R. (2005), Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies, *PLoS Med* 2(5).

Sismondo, S. (2008), Pharmaceutical company funding and its consequences: A qualitative systematic review, *Contemporary Clinical Trials* 29.

Song, F. m.fl. (2010), Dissemination and publication of research findings: An updated review of related biases, *Health Technology Assessment* 14(8).

Thompson, D. F. (2013), Two Concepts of Corruption. *Edmond J. Safra Working Papers*, Nr. 16.

Trotta, F. m.fl. (2011), Evaluation of Oncology Drugs at the European Medicines Agency and US Food and Drug Administration: When differences have an impact on clinical practice, *Journal of Clinical Oncology* 29(6).

Van den Bogert, CA. m.fl. (2015), Occurrence and determinants of selective reporting of clinical drug trials: design of an inception cohort study, *BMJ Open*, 5(7).

Wieseler, B. m.fl. (2013), Completeness of Reporting of Patient-Level Clinical Trial Outcomes: Comparison of Unpublished Clinical Study Reports with Publicly Available Data, *PLoS Medicine* 10(10).

Myndigheter och organisationer

Brottsförebyggande rådet (2007), *Korruptionens struktur i Sverige: "Den korrupte upphandlaren" och andra fall om mutor, bestickning och maktmissbruk*. Rapport 2007:21.

Council for International Organizations of Medical Sciences (2010), *Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance Report of CIOMS Working Group VIII*, Genève 2010.

Health Action International, International Society of Drug Bulletins, Medicines in Europe Forum (2015), Health Groups Call on European Medicines Agencies to Address Independence and Transparency Problems, Pressmeddelande 2015-07-02.

Healthcare and social benefits for all, International society of drug bulletins, Medicines in Europe Forum, Health Action International (2014), *Parallel scientific advice: the first step towards undermining independent Health Technology Assessment (HTA)?* Joint response to EMA's public consultation on its "Best practice guidance for Pilot EMA HTA parallel scientific advices procedures", Bryssel, 2014-06-14.

European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations & Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (2013), *Principles for responsible data sharing: Our commitment to patients and researchers*, 2013-06-18. Tillgänglig på EFPIA:s webbplats: <http://transparency.efpia.eu/responsible-data-sharing>, hämtad 2015-12-18.

European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (2015), *The pharmaceutical industry in figures. Key figures 2015*.

European Medicines Agency (2011), *Benefit-risk methodology project – Work package 1 report: description of the current practice of benefit-risk assessment for centralised procedure products in the EU regulatory network*, EMA/227124/2011.

European Medicines Agency (2011), *ICH Guideline E2F on development safety update report*. EMA/CHMP/ICH/309348/2008.

European Medicines Agency (2012), *Access to clinical-trial data and transparency: Workshop report*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/12/WC500135841.pdf, hämtad 2016-03-14.

European Medicines Agency (2012), *Mandate, objectives and rules of procedure of the scientific advice working party (SAWP)*, 2012-08-23, EMEA/CHMP/SAWP/69686/04Rev 9.

European Medicines Agency (2014), *Overview of comments received on "Publication and access to clinical-trial data"*, EMA/240810/2013.

European Medicines Agency (2014), *European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use*. EMA/240810/2013.

European Medicines Agency /HMA (2014), *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module V, Risk management systems* (Rev 1), 15 april 2014,

European Medicines Agency (2015), *EMA ready to address challenges ahead: Support to innovative medicines, transparency and patient involvement will be among the priorities of new EMA Executive Director Guido Rasi*. Pressmeddelande, 2015-12-09.

European Medicines Agency (2015), *Explanatory note on fees payable to the European Medicines Agency*, 30 juli 2015, EMA/212803/2015.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

EMA (2016), Why do we need pharmacovigilance? http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000491.jsp&mid=WC0b01ac058058f32d, hämtad 2016-02-22.

Europeiska kommissionen (2009), *A Guideline on Summary of Product Characteristics*.

Europeiska kommissionen (2013), *Study on Corruption in the Healthcare Sector*, Luxembourg: Publications Office of the European Union.

Europeiska kommissionen (2014), *Special Eurobarometer 397: Corruption*.

Europeiska ombudsmannen (2014), Complaint O1/3/2014/(BEH)FOR, Strasbourg, 27/10/2014.

Europeiska revisionsrätten (2012), "Utvalda EU-organ hanterade inte intressekonflikter på ett tillfredsställande sätt" – EU:s revisorer, *Pressmeddelande* 2012-10-11, ECA/12/39.

House of Commons Committee of Public Accounts (2014), *Access to clinical trial information and the stockpiling of Tamiflu*, Thirty-fifth Report of Session 2013/14.

House of Commons Health Committee (2005), *The Influence of the Pharmaceutical Industry*, Fourth Report of Session 2004/5.

House of Commons Health Committee (2013), *National Institute for Health and Clinical Excellence*, Eighth Report of Session 2012/13.

House of Commons Science and Technology Committee (2014), *Clinical Trials*, Third Report of Session 2013/14.

International Conference on Harmonisation (1996), *Topic E3: "Structure and Content of Clinical Study Reports"*. International conference of harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 30 november, 1995.

Institute of Medicine (2006), *The future of drug safety – Promoting and protecting the health of the public*. The Institute of Medicine's Committee on the Assessment of the U.S. Drug Safety System.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014), Just look, but don't touch: EMA terms of use for clinical study data are impracticable, *Pressmeddelande* 2014-05-27.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015), *General Methods*, version 4.2., 22 april.

Läkemedelsverket (datum saknas), *Utarbetande av behandlingsrekommendationer och kunskapsunderlag*. Läkemedelsverkets instruktion 00680, version 2.

Läkemedelsverket (1992), *Särskild rapport – en framtidsanalys*, översänd till Socialdepartementet 1992-02-24.

Läkemedelsverket (2011), *Nationell vetenskaplig rådgivning*. Instruktion 634, Gällande från 2011-04-12.

Läkemedelsverket (2012), Innovationskontor ska stödja life science företag, <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2012/Innovationskontor-ska-stodja-life-science-foretag/>, hämtad 2015-12-09.

Läkemedelsverket (2012), Vi rustar för att möta nya utmaningar inom hälso- och sjukvård, <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2012/Vi-rustar-for-att-mota-nya-utmaningar-inom-halso--och-sjukvard/>, hämtad 2015-12-09.

Läkemedelsverket (2013), *Praktisk vägledning vid CHMP och PRAC-(co-)rapportörskap – Centrala godkännandeprocéduren för humanläkemedel – Nyansökan*, Läkemedelsverkets instruktion 707, gällande fr.o.m. 2013-12-03.

Läkemedelsverket (2013), *Praktisk vägledning vid CHMP och PRAC-(co-)rapportörskap – Centrala godkännandeprocéduren för humanläkemedel – Nyansökan*, Läkemedelsverkets instruktion 707, gällande fr.o.m. 2013-12-03.

Läkemedelsverket (2013), *Vägledning till LVFS 2011:19*, version 2, 2013-04-01.

Läkemedelsverket (2014), *Signaldetektion och signalutredning på Läkemedelsverket*. Instruktion 01047, Version 2.

Läkemedelsverket (2014), *Stegvist godkännande och införande av nya läkemedel, NLS-projekt 6.6, Slutrapport från Läkemedelsverket*, 2014-12-12.

Läkemedelsverket (2014), *Förslag till reviderad förordning om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel*, skrivelse 2014-03-26.

Läkemedelsverket (2014), *Elektronisk rapportering av läkemedelsbiverkningar – rapport från Läkemedelsverket*, 2014-12-20.

Läkemedelsverket (2014), *Läkemedelsboken 2014*.

Läkemedelsverket (2014), *Tillsynsrapport från Läkemedelsverket, Område: Inspektion av Industri och Sjukvård*.

Läkemedelsverket (2014), *Utvärdering intern kvalitetssäkring QT och QP 2013-14, Internrapport från Läkemedelsverket 2014-03-20, Preliminär version*.

Läkemedelsverket (2015), *Läkemedelsverkets årsredovisning 2014*.

Läkemedelsverket (2015), *Etikhandbok*. Handbok 01177, gällande fr.o.m. 2015-04-20.

Läkemedelsverket (2015), *Jävsdeklaration och redovisning av bisysslor*. Läkemedelsverkets instruktion 01108 gällande fr.o.m. 2015-05-04.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

Läkemedelsverket (2015), *Marknadsföringstillståndet återkallas för flera generiska läkemedel på grund av bristfälliga studier*, 2015-01-23: www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2015/Marknadsforingstillstandet-aterkallas-for-flera-generiska-lakemedel-pa-grund-av-bristfalliga-studier/, hämtad 2015-12-17.

Läkemedelsverket (2016), *Läkemedelsverkets årsredovisning 2015*.

Läkemedelsverket (2016), *Förslag till reviderad förordning (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel*, Skrivelse 2016-04-23.

Myndigheten för vårdanalys (2015), *Lång väg till patientnytta – en uppföljning av nationella riktlinjers inverkan på vården i ett decentraliserat system*.

National Audit Office (2003), *Safety, Quality, Efficacy: Regulating Medicines in the UK*.

National Audit Office (2003), *Themes and comparisons in international medicines regulation*.

National Audit Office (2013), *Access to clinical trial information and the stockpiling of Tamiflu*.

Nätverk för läkemedelsepidemiologi (NEPI) (2013), *Felaktig tolkning av nytta med nya läkemedel*, <http://nepi.net/130530-Felaktig-tolkning-av-nytta-med-nya-laekemedel-i-SNS-rapport.htm>, hämtad 2016-03-23.

National Institute for Health and Care Excellence (2013), *Guide to the methods of technology appraisal 2013, Process and methods guides*, <http://publications.nice.org.uk/pmg9>, hämtad 2015-04-20.

Regeringsbeslut, 2014-08-28, S2014/2910/FS.

Regeringskansliet (2014), *Nationell läkemedelsstrategi: Handlingsplan 2014*, dnr. S2014.003.

Regeringskansliet (2012), *Den nationella innovationsstrategin*, dnr. N2012.27.

Riksrevisionen (2006), *Skydd mot korruption i statlig verksamhet*, RiR 2006:8.

Riksrevisionen (2013), *Statliga myndigheters skydd mot korruption*. RiR 2013:2.

Riksrevisionen (2013), *Mer patientperspektiv i vården – är nationella riktlinjer en metod?* RiR 2013:4.

Riksrevisionsverket (1986), *Den statliga läkemedelskontrollen*. Revisionsrapport, dnr 1986:58.

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (2012), *SBU påverkar vården – ett försök att värdera effekterna av kunskapsspridning*, best.nr: 902-17.

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (2014), *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok*. 2 uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering.

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (2015), Årsredovisning 2014.

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (2016), Årsredovisning 2015.

Socialstyrelsen & Sveriges Kommuner och Landsting (2009), *Mot en effektivare kunskapsstyrning – Kartläggning och analys av nationellt och regionalt stöd för en evidensbaserad praktik i hälso- och sjukvården*.

Socialstyrelsen (2013), *Rutin 4.1 Vetenskapligt underlag. Ledningssystem rutin*. Gäller fr.o.m. 2013-04-09.

Socialstyrelsen (2014), *Läkemedelsrelaterad sjuklighet hos äldre – Kartläggning och förslag till åtgärder*.

Socialdepartementet (2014), *Diskussions-PM från utredningen En nationell samordnare för effektivare resursutnyttjande inom hälso- och sjukvården* (S 2013:14).

Socialdepartementet (2015), *Nationella läkemedelsstrategin 2016–2018*, Promemoria 2015-12-17.

Socialdepartementet, Regleringsbrev för budgetåren 2013, 2014, 2015 och 2016 avseende Läkemedelsverket.

Socialdepartementet (2015), Regleringsbrev för budgetåret 2016 avseende Socialstyrelsen.

Socialdepartementet (2015), Regleringsbrev för budgetåret 2016 avseende Statens beredning för medicinsk utvärdering.

Statskontoret (2009), *Analys av Läkemedelsverkets verksamhet och ekonomi*, Statskontoret 2009:18.

Statskontoret (2012), *Tänk till om tillsynen. Om utformningen av statlig tillsyn*.

The United States Department of Justice (2012), *Glaxosmithkline to plead guilty and pay \$3 billion to resolve fraud allegations and failure to report safety data: Largest health care fraud settlement in U.S. history*, www.justice.gov/opa/pr/glaxosmithkline-plead-guilty-and-pay-3-billion-resolve-fraud-allegations-and-failure-report, 2012-06-02, hämtad 2015-11-26.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (2014), PM gällande inhämtande av synpunkter från myndigheter, 2014-03-26.

Vetenskapsrådet (2015), Vetenskapsrådets årsredovisning 2014.

World Health Organisation (2003), *Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality*. WHO policy perspectives on medicines, november 2003.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

World Health Organisation (2014), *Good Governance for Medicines: Model Framework, Updated version 2014*, Genève: WHO Press.

World Health Organization (2015), *WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results*. <http://www.who.int/ictrp/results/reporting>, hämtad 2015-12-18.

World Medical Association (2013), *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*.

Riksdagstryck

Bet. 1989/90:SoU21 *Ny myndighet för kontrollen och tillsynen på läkemedelsområdet m.m.*, beslut 17 maj, 1990.

Ds S 1978:12, *Den statliga läkemedelskontrollen: uppgifter, organisation och finansiering*.

Ds 2013:51, *En översyn av läkemedelslagen*.

Prop. 1991/92:107, *om ny läkemedelslag*.

Prop. 1989/90:99, *om en ny myndighet för kontrollen och tillsynen på läkemedelsområdet m.m.*

Prop. 2007/08:44, *Vissa etikprövningsfrågor m.m.*

Prop. 2012/13:30, *Forskning och innovation*.

Prop. 2013/14:93, *Ökad tillgänglighet och mer ändamålsenlig prissättning av läkemedel*.

Prop. 2014/15:91, *En ny läkemedelslag*.

Prop. 2015/16:1, *Budgetpropositionen för 2016. Förslag till statens budget för 2016, finansplan och skattefrågor, Utgiftsområde 9*.

SOU 1987:20, *Läkemedel och hälsa: betänkande av 1983 års läkemedelsutredning*.

SOU 2005:78, *Etikprövningslagstiftningen – vissa ändringsförslag*.

SOU 2007:48, *Patientdata och läkemedel m.m. Slutbetänkande av Patientdatautredningen*.

SOU 2008:7, *Världsklass! Åtgärdsplan för den kliniska forskningen. Delbetänkande av Utredningen av den kliniska forskningen*.

SOU 2013:87, *Starka tillsammans, Betänkande av Utredningen om nationell samordning av kliniska studier*.

Direktiv, lagar, förordningar och föreskrifter

Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel (EGT L 121, 1.5.2001, Celex 32001L0020).

Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EUT L 311/67, 28.11.2001 Celex: 32001L0083).

Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet (EUT L 136, 30.4.2004, Celex 32004R0726).

Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 658/2014 av den 15 maj 2014 om de avgifter som ska betalas till Europeiska läkemedelsmyndigheten för säkerhetsövervakning av humanläkemedel (EUT L 189/112, 27.6.2014, Celex 32014R0658).

Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU av den 15 december 2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EU om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EUT L 348, 31.12.2010, s. 74, Celex 32010L0084).

Europeiska kommissionens genomförandeförordning (EU) nr 520/2012 av den 19 juni 2012.

Förordning (2007:1205) med instruktion för Läkemedelsverket.

Förordning (2007:1233) med instruktion för Statens beredning för medicinsk utvärdering.

Förordning (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel.

Förordning (2015:155) om statlig styrning med kunskap avseende hälso- och sjukvård och socialtjänst.

Förordning (2015:284) med instruktion för Socialstyrelsen.

Lagen (1996:1157) om läkemedelskommittéer.

LVFS 2006:11, *Läkemedelsverkets föreskrifter för godkännande av läkemedel för försäljning m.m.*

LVFS 2011:19, *Läkemedelsverkets föreskrifter om kliniska läkemedelsprövningar på människor.*

LVFS 2012:14, *Läkemedelsverkets föreskrifter om säkerhetsövervakning av humanläkemedel.*

Lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor.

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

Läkemedelsförordningen (2006:272).

Läkemedelslagen (1992:859).

Läkemedelslagen (2015:315).

Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Patientsäkerhetslagen (2010:659).

Tryckfrihetsförordningen (1949:105).

Webbsidor

www.alltrials.net, hämtad 2015-12-18.

www.lif.se/grundfakta/forskning, hämtad 2015-11-20.

EudraCT:s webbplats: www.clinicaltrialsregister.eu/about.html, hämtad 2015-12-21.

EMA:s biverkningsdatabas The EudraVigilance Clinical Trial Module:
<https://eudravigilance.ema.europa.eu/human/>, hämtad 2016-04-25.

Svensk press

Adams, B. (2011) EMA under fire from European Parliament, *Pharmafile*, 2011-05-13,
<http://www.pharmafile.com/news/156464/ema-under-fire-european-parliament>,
hämtad 2016-05-25.

Björvall, K. (2014), Forskare på dubbla stolar, *Publikt*, 2014-09-16,
<http://www.publikt.se/artikel/forskare-pa-dubbla-stolar-17047>, hämtad 2015-08-20.

Hedbom, P (2013), Koppling nya läkemedel och ökad överlevnad ifrågasätts, *Läkemedelsvärlden*, 2013-05-31,
<http://www.lakemedelsvarlden.se/nyheter/koppling-nya-lakemedel-och-okad-overlevnad-ifragasatts-10993>, hämtad 2016-03-07.

Nygren, N. B. (2013), Experter har kopplingar till läkemedelsindustrin, *Svensk farmaci*, 7 oktober 2013.
<http://svenskfarmaci.se/arbetsliv/flera-av-lvs-experty-har-kopplingar-till-industrin/>, hämtad 2015-12-07.

Petersson, C. (2011), Har gjort fel, *Aftonbladet* 2011-09-30,
<http://www.aftonbladet.se/nyheter/article13706369.ab>, hämtad 2016-02-23.

Petersson, C. (2011), Läkarnas dubbelspel, *Aftonbladet* 2011-09-30,
<http://www.aftonbladet.se/nyheter/article13706184.ab>, hämtad 2016-02-23.

Sandstedt, J. (2014), EU flyttar inte medicinsansvaret, *Läkemedelsvärlden*, 2014-10-23,
<http://www.lakemedelsvarlden.se/nyheter/eu-flyttar-inte-medicinsansvaret-13384>,
hämtad 2016-03-31.

EN GRANSKNINGSRAPPORT FRÅN RIKSREVISIONEN

Bergeå Nygren, N. (2016), LV: "Vi stärker innovationsarbetet", *Svensk farmaci*, 2016-04-25, <http://svenskfarmaci.se/arbetsliv/lv-vi-starker-innovationsarbetet/>, hämtad 2016-05-15.

Övrigt

Rapport GAIA leadership, 2013-04-08, konsultrapport beställd av Läkemedelsverket.

Förteckning över intervjuer och möten

Arbetsplats	Titel/roll	Datum
Läkemedelsindustriföreningen (LIF)	Tjänsteman ansvarig för patientsäkerhet och <i>Regulatory Affairs</i>	2013-08-27
Sveriges Kommuner och Landsting (SKL)	Läkemedelssamordnare	2013-08-28
Läkemedelsverket	Enhetschef regulatoriska enheten, controller, samt representant för ledningskansliet	2013-09-04
Roche Sverige AB	Chef för <i>Regulatory affairs</i> , <i>Regulatory Affairs Manager</i> , samt medicinsk chef	2013-09-17
AstraZeneca	Företrädare för <i>Governmental Affairs</i> , <i>Regulatory Affairs</i> samt farmakovigilans	2013-09-23
Läkemedelsverket	Ställföreträdande generaldirektör, förvaltningschef, utredare 1 Effekt och säkerhet, utredare 1 Kliniska prövningar	2013-09-26
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)	Chefsfarmaceut	2013-10-02
Läkemedelskommitté, Stockholms läns landsting	Ordförande	2013-10-08
Socialstyrelsen	Projektsekreterare nationell riktlinje	2013-10-10
Läkemedelskommitté, Stockholms läns landsting	Ledamot 1	2013-10-17
Läkemedelskommitté, Stockholms läns landsting	Ledamot 2	2013-11-04
Läkemedelskommitté, Stockholms läns landsting	Ledamot 3	2013-11-05
Eli Lilly Sweden AB	<i>Market Access Manager</i>	2013-11-11
Läkemedelskommitté, Stockholms läns landsting	Ledamot 4	2013-11-18
Läkemedelsverket (f.d.)	Professor emeritus Läkemedelsverket, f.d. senior expert	2013-11-18

EN GRANSKNINGSRAPPORT FRÅN RIKSREVISIONEN

Arbetsplats	Titel/roll	Datum
Stockholms läns landsting	Chef Enheten för uppföljning och utvärdering	2013-11-19
Nordiska Cochraneinstitutet	Chef och professor <i>Clinical Research Design</i>	2014-01-21
Lunds universitet, Institutionen för experimentell medicinsk vetenskap	Shai Mulinari, forskare sociologi	2014-01-21
Läkemedelskommitté, Region Skåne	Ledamot 4, 5 och 6	2014-01-22
Nätverket för läkemedels- epidemiologi (NEPI)	Chef	2014-02-12
Läkemedelsverket	Projektleddare Nationella läkemedelsstrategin	2014-03-10
Läkemedelsverket	Utredare 2 Effekt och säkerhet	2014-03-12
Läkemedelsverket	Svensk delegat i EMA:s farmakovigilanskommitté (PRAC)	2014-03-19
Läkemedelsverket	Utredare 3 Effekt och säkerhet	2014-03-25
Läkemedelsverket	Ordförande i EMA:s vetenskapliga kommitté för humanläkemedel (CHMP)	2014-04-07
Läkemedelsverket	Utredare 4 Effekt och säkerhet	2014-04-07
Läkemedelsverket	Svensk delegat i CHMP	2014-04-08
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket	Chefsekonom samt vetenskaplig koordinator	2014-04-24
Läkemedelsverket	Chefsjurist samt samverkansstrateg	2014-04-28
Läkemedelsverket	Utredare 5 Effekt och säkerhet	2014-04-28
Läkemedelsverket	Innovationsstrateg	2013-04-29
Läkemedelsverket	Utredare 2 Kliniska prövningar	2014-04-29
Läkemedelsverket	Ordförande i Q-gruppen	2014-05-05
Läkemedelsverket	Kvalitetssäkringsmöte i Q-gruppen, observation	2014-05-09
London School of Hygien and Tropical Medicine, London	Ben Goldacre, forskare och epidemiolog	2014-05-12

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

Arbetsplats	Titel/roll	Datum
Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA)	<i>Head of Inspections and Human Medicines, Head of Audit (Pharmacovigilance Division), samt två Scientific Administrators (Regulatory Affairs)</i>	2014-05-13
King's College, London	Courtney Davis, medicinsk sociolog	2014-05-13
National Audit Office (NAO), London	Två utredare som bl.a granskat läkemedelsindustrins inflytande över MHRA:s och NICE:s verksamhet	2014-05-14
Medicines and Healthcare Products Agency (MHRA), London	Fem representanter för <i>Policy Division</i>	2014-05-14
Läkemedelsverket	Utredare 6 Effekt och säkerhet	2014-05-16
Stockholms läns läkemedelskommitté	Ledamöter	2014-06-11
Läkemedelsverket	Signalutredare 1 Läkemedelssäkerhet	2014-06-12
Läkemedelsverket	Chef och två utredare Enheten för marknadsföringstillsyn	2014-08-26
Läkemedelsverket	Chef Enheten för Kliniska prövningar och licenser	2014-09-19
Läkemedelsverket	Sveriges delegat 2 i EMA:s farmakovigilanskommitté (PRAC)	2014-09-19
Läkemedelsverket	Chef Enheten för läkemedelssäkerhet	2014-09-29
Läkemedelsverket	Signalutredare 2 läkemedelssäkerhet	2014-10-10
Läkemedelsverket	Biverkningshandläggare 1 läkemedelssäkerhet	2014-10-20
Läkemedelsverket	Biverkningshandläggare 2 läkemedelssäkerhet	2014-10-20
Läkemedelsverket	Signalutredare 3 läkemedelssäkerhet	2014-10-20
Läkemedelsverket	Signalutredare 4 läkemedelssäkerhet	2014-10-20
Läkemedelsverket	Utredare 7 Effekt och säkerhet	2014-11-11
Läkemedelsverket	Utredare 8 Effekt och säkerhet	2014-11-11

EN GRANSKNINGSRAPPORT FRÅN RIKSREVISIONEN

Arbetsplats	Titel/roll	Datum
Läkemedelsverket	Utreddare 9 Effekt och säkerhet	2014-11-11
Läkemedelsverket	Utreddare 10 Effekt och säkerhet	2014-11-11
Läkemedelsverket	Utreddare 11 Effekt och säkerhet	2014-11-11
Läkemedelsverket	Utreddare 12 Effekt och säkerhet	2014-11-11
Läkemedelsverket	F.d. generaldirektör	2014-11-19
Läkemedelsverket	Utreddare 3 Kliniska prövningar	2014-11-20
Läkemedelsverket	Utreddare 4 Kliniska prövningar	2014-11-20
Läkemedelsverket	Utreddare 5 Kliniska prövningar	2014-11-20
Läkemedelsverket	Statistiker Kliniska prövningar	2014-11-20
Läkemedelsverket	Senior expert medicinsk information	2014-11-20
Läkärförbundet	Facklig representant med ansvar för Läkemedelsverket	2014-12-01
Statens beredning för social och medicinsk utvärdering (SBU)	Avdelningschef kunskapsöversikter	2014-12-02
Statens beredning för social och medicinsk utvärdering (SBU)	Projektledare för kunskapsöversikt	2014-12-02
Statens beredning för social och medicinsk utvärdering (SBU)	Projektledare för kunskapsöversikt	2014-12-02
Regeringskansliet	Tjänstemän med ansvar för styrning av Läkemedelsverket, styrning av TLV, e-hälsofrågor, kliniska prövningar samt Nationella läkemedelsstrategin	2014-12-04
Läkärförbundet	Läkärförbundets råd för läkemedel, IT och medicinteknik (RLIM)	2014-12-09
Regionala etikprövningsnämnden Uppsala	Ledamot	2015-01-14
Socialstyrelsen	Medicinskt sakkunnig rådgivare för nationell riktlinje	2015-02-10

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL

Arbetsplats	Titel/roll	Datum
Socialstyrelsen	Projektledare för nationell riktlinje	2015-02-12
Socialstyrelsen	Tillförordnad enhetschef, Enhet för nationella riktlinjer	2015-02-12
Socialstyrelsen	Huvudansvarig för medicinskt vetenskapligt underlag i nationell riktlinje	2015-02-18
Läkemedelsverket	Gruppchef Enheten för kliniska prövningar och licenser	2015-02-20
Läkemedelsverket	Gruppchef Avdelningen för tillsyn	2015-03-02
Socialstyrelsen	Ordförande arbetsgrupp för faktagranskning i nationell riktlinje	2015-03-31
Socialstyrelsen	Ordförande prioriteringsgrupp nationella riktlinjer	2015-03-31
Läkemedelsverket	Chefsstatistiker	2015-04-27
Läkemedelsverket	Utreddare 13 Effekt och säkerhet	2015-04-27
Regeringskansliet	Tjänstemän Socialdepartementet	2015-05-06
Okänt universitet	Anonymt telefonsamtal från forskare	2015-05-13
Läkemedelsverket	Läkemedelsverkets ledningsgrupp	2015-05-18
Läkemedelsindustriföreningen (LIF)	Verkställande direktör	2015-05-26
Läkemedelsverket	Chef Enhet för effekt och säkerhet	2015-12-09
Läkemedelsverket	Utreddare 6 Kliniska prövningar	2016-01-22
Läkarsällskapet	Ordförande kommittén för läkemedelsfrågor	2016-02-01
AstraZeneca	<i>Regulatory Affairs Manager</i>	2016-02-05
GlaxoSmithKline	<i>Pharmacovigilance Lead</i>	2016-02-06
Roche Sverige AB	<i>Regulatory Affairs Manager</i>	2016-02-09
Centrala etikprövningsnämnden	Kanslichef	2016-02-09

EN GRANSKNINGSRAPPORT FRÅN RIKSREVISIONEN

Arbetsplats	Titel/roll	Datum
Regionala etikprövningsnämnden Stockholm	Enhetschef	2016-02-10
Karolinska institutet/Linnéuniversitetet	Paul Hjemdahl, professor klinisk farmakologi, samt Staffan Andersson, docent statsvetenskap	2016-02-10
Regionala etikprövningsnämnden Stockholm	Myndighetschef	2016-02-11
Handelshögskolan (Score)	Svenne Junker, doktor företagsekonomi	2016-02-12
Läkemedelsverket	Utredare 7 Kliniska prövningar	2016-02-13

SÄKRA OCH EFFEKTIVA LÄKEMEDEL – HUR HANTERAR STATEN
LÄKEMEDELSINDUSTRINS INFLYTANDE?

Riksrevisionen har granskat hur regeringen, Läkemedelsverket, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) och Socialstyrelsen hanterar läkemedelsindustrins inflytande över den information som ligger till grund för statens läkemedelskontroll och kunskapsstyrning.

Läkemedelsföretagen har ett informationsövertag och många kontaktytor mot myndigheterna. Detta utgör en institutionell utmaning som försvårar myndigheternas uppgift att göra rätt avvägning mellan att göra nya läkemedel snabbt tillgängliga och att invänta mer information om läkemedlens effekt och säkerhet. En allt för rigorös säkerhetsgranskning riskerar att försena introduktionen av läkemedel, och därmed öka kostnaderna för utvecklingen. En mindre rigorös granskning riskerar å andra sidan leda till att det tar längre tid innan man upptäcker biverkningar.

För att behålla fokus på folkhälsa, vilket är det huvudsakliga syftet med läkemedelspolitiken, behöver regeringen och myndigheterna dels vara medvetna om de institutionella utmaningarnas karaktär, dels göra prioriteringar som speglar denna medvetenhet. Granskningen visar att det finns vissa brister i båda avseendena.

Riksrevisionen lämnar med anledning av granskningen rekommendationer till regeringen och de granskade myndigheterna, i syfte att främja en mer effektiv läkemedelskontroll och styrning med kunskap.

ISSN 1652-6597

ISBN 978-91-7086-400-1

Beställning: www.riksrevisionen.se

RIKSREVISIONEN

NYBROGATAN 55, 114 90 STOCKHOLM

08-5171 40 00

WWW.RIKSREVISIONEN.SE

Socialdepartementet

Utdrag ur protokoll vid regeringssammanträde den 24 november 2016

Närvarande: statsminister Löfven, ordförande, och statsråden Lövin, Wallström, M Johansson, Bucht, Andersson, Hellmark Knutsson, Ygeman, Bolund, Damberg, Bah Kuhnke, Strandhäll, Shekarabi, Fridolin, Wikström, Eriksson, Skog, Ekström

Föredragande: statsrådet Wikström

Regeringen beslutar skrivelse 2016/17:39 Riksrevisionens rapport om säkra och effektiva läkemedel Riksrevisionens rapport om säkra och effektiva läkemedel