

# Ökad industrifinansiering av statliga läkemedelsverk inom EU

**H**ur oberoende är de statliga läkemedelsverken i EU? De har till uppgift att se till att de läkemedel vi använder är säkra och effektiva. Men verken finansieras i allt större utsträckning av läkemedelsbolag, som bl a betalar dem för att hantera ansökningar om nya läkemedel. Med den samordning som råder inom EU kan preparat som godkänts i ett land i princip också lanseras i resten av EU. Därför konkurrerar de nationella läkemedelsverken idag om att få så många registreringsansökningar som möjligt.

Det svenska Läkemedelsverket är ett av dem som lyckats bäst. Man får bra betalt för sina uppdrag, antalet ansökningar ökar. Verksamhetsöverskottet har legat på 25 miljoner kronor två år i följd, vilket är en stor framgång jämfört med 1997–1999 då nettoresultaten blinkade rött [1]. Det man frågar sig är förstås vad läkemedelsverken konkurrerar med? Och gagnar konkurrensen och den europeiska samordningen i slutändan patienternas hälsa?

**Lagstiftningen på läkemedelsområdet** håller på att skrivas om inom EU. Förändringarna ska ses mot bakgrund av EUs mål om att öka konkurrenskraften inom unionens biomedicinska industri, inte minst i förhållande till USA. Kritiker menar att denna strävan tagit överhanden över patientsäkerheten. Konkret har man vänt sig mot förslaget om reklam för läkemedel till allmänheten, mot bristande transparens inom läkemedelsverken och mot kortare utvärderingstider för nya läkemedel [2]. Miss-tanken om en industrianpassning stärks av att unionens gemensamma läkemedelsverk, EMEA, sorterar under EU-kommissionens handelsdirektorat och inte under hälso- och sjukvårdsdirektoratet.

Även Food and Drug Administration i USA har nyligen anklagats för att inte hålla rågången gentemot industrin och för att tysta intern kritik av denna tendens [3]. Det gäller framför allt handläggningen av alosetron, ett nytt preparat mot colon irritabile som introducerades trots varningar om allvarliga biverkningar och som lett till flera dödsfall.

Läkemedelsindustrin har från och till sedan mitten av 1980-talet kritiserat

läkemedelsverken i Europa för att vara långsamma och ineffektiva. Då som nu var argumentet – eller hotet – att utvecklingen av nya mediciner kan tvingas flytta utomlands. I utbyte mot ökad effektivitet föreslog industrin att den kunde betala en större del av kostnaderna för godkännande av läkemedel. Idén har efter hand anammats av flera länder, exempelvis Sverige. Idag finansieras läkemedelsverken inom EU mer av industrin än tidigare, konstaterar John Abraham, professor vid School of Social Sciences vid Sussexuniversitetet, i en artikel i BMJ [4].

**Av effektivitetsskäl** har industrin också önskat en harmonisering av läkemedelsregleringen inom EU. Vid mitten av 1990-talet införde EU två nya sätt att licensiera läkemedel på som underlättar lanseringen av nya produkter. Den första proceduren, ömsesidig registrering, innebär att ett läkemedel kan godkännas i två eller flera länder under förutsättning att ett godkännande finns i ett EU-land. Motsätter sig de »ömsesidiga« länderna referenslandets godkännande går ärendet till en förlikningsinstans inom EUs centrala läkemedelsverk, EMEA. Därmed kan läkemedel vara tillåtna i vissa och stoppas i andra EU-länder.

Vid den andra, en central procedur som främst används för bioteknologiska och särskilt innovativa mediciner, utser EMEA ett lands läkemedelsverk som utredare/rapportör. Baserat på dess bedömning beslutar EMEAs vetenskapliga organ, CPMP, med enkel majoritet om godkännande som är bindande för hela EU. Vid ett nej kan avgörandet överklagas, varvid CPMP på nytt värderar ansökan. Mer logiskt vore att låta en oberoende och extern expertgrupp ta ställning till ett överklagande. Läkemedelsbolagen kan föreslå, och får ofta gehör för, vilket land som skall vara rapportör [5]. Detta inflytande är märkligt eftersom bolagen knappast föreslår en rapportör som förväntas vara kritisk till preparatet.

**Harmonisering och ökad industrifinansiering** innebär att läkemedelsverken i stor utsträckning konkurrerar med varandra. Eftersom tiden är avgörande när läkemedelsbolagen ska välja land för registreringsansökan strävar man efter

## Aktuell utlandskronika

Se även kommentar på debattplats i detta nummer.

korta ansökningstider. EU-kommissionen ställer krav på att den ömsesidiga ansökningsprocessen maximalt får ta 210 dagar. Men enligt Abraham har länder som England, Tyskland och Sverige kortat ansökningstiderna ytterligare. I England tog det i genomsnitt 154 dagar att få ett läkemedel godkänt 1988, att jämföra med 44 dagar 1998.

**Är detta skadligt?** Å ena sidan kan konkurrensen sporra till högre kvalitet. Å andra sidan kan den, som Abraham menar, medföra att granskningen av ansökningsunderlaget går för fort och att risken för felbedömningar ökar. Professor Björn Beermann vid Läkemedelsverket håller med om att tidspressen är en följd av industrins krav men menar att läkemedelsverken i huvudsak konkurrerar genom kvalitet. Parallellt med de kortare registreringstiderna har Läkemedelsverket exempelvis anställt fler, och organisationen har förändrats. Att läkemedelsverken skulle godkänna preparat på svaga grunder för att tillmötesgå läkemedelsbolagen och tjäna mer pengar, tror han inte.

– Om ett läkemedelsverk släpper på kraven får det kollegerna i de andra länderna på sig, och ett större beslutsunderlag skulle krävas. Därmed förlängs processen för att registrera ett läkemedel, och det tror jag inte läkemedelsbolagen är intresserade av, säger han.

John Abraham betvivlar emellertid att säkerheten är drivkraften bakom de kortare ansökningstiderna. Bland annat pekar han på skillnaden i myndigheternas attityd till äldre och yngre läkemedel som finns på marknaden. I Sverige har Läkemedelsverket förlängt svarstiden för ett äldre preparat som förväntades få licensen indragen. Och i Tyskland har äldre mediciner som inte testats enligt en ny tysk läkemedelslag fått licensen förlängd till 2004. Dessa åtgärder kan vara skadliga för allmänheten och visar under alla omständigheter att de regulatoriska processerna kan förlängas snarare än förkortas, om det ligger i industrins intressen, menar

Abraham. Dessutom kan bolagen stoppa ansökningsprocessen inom CPMP flera gånger, medan CPMP måste följa en strikt tidsplan [5].

I den ömsesidiga proceduren måste länder som motsätter sig en registrering senast inom 90 dagar förklara varför man inte önskar registrera läkemedlet i fråga, och vilka ytterligare uppgifter som behövs för ett eventuellt godkännande. Liknande krav finns inte om länderna har för avsikt att godkänna ett preparat. Det lägger en press på länderna att inte blockera en registrering, anser Abraham.

**Men den avgörande frågan** är om den snabbare processen verkligen resulterat i fler felaktiga godkännanden. Ett indirekt mått på det är att se på antalet indragningar av läkemedel på grund av risker och biverkningar. Det svenska Läkemedelsverket har underligt nog inga sådana siffror tillgängliga. Och Abraham presenterar inga bevis för att indragningarna ökat. I USA har indragningarna tvärtom minskat på senare år, trots kortare registreringsprocedur, påpekar medicinekonsulten J D Kleinke, i en kommentar till Abraham i BMJ [6].

Kan en skyndsam process inte komma patienter till godo genom att de snabbare får tillgång till ny medicin? Abraham hävdar att ett sådant behov skulle kunna tillgodoses genom att bara genuint innovativa läkemedel hanteras med kortare handläggningstider. När EU kräver korta ansökningstider för samtliga läkemedel är det uppenbart inte patienternas utan industrins bästa man haft för ögonen, menar han.

Ytterligare ett bevis för detta ser han i det faktum att EU inte ställer krav på att nya läkemedel ska visa bättre utan bara likvärdig effekt, jämfört med existerande preparat. Detta är något som farmakologerna Silvio Garattini och Vittorio Bertele också kritiserat i artiklar i Lancet och BMJ [5, 7]. Läkemedelslagstiftningen inom EU säger att nya mediciners kvalitet, säkerhet och effekt ska testas, men enligt författarna har detta tolkats som om varje ny medicin tas fram i ett terapeutiskt vakuum.

EU:s riktlinjer om att nya mediciner ska testas mot jämförbara preparat och inte mot placebo, har följaktligen väckt starka reaktioner från EU:s läkemedelsindustri. Industrins representanter inom European Federation of Pharmaceutical Industries hävdar att det kan vara svårt att hitta rätt medicin, dos och indikation att jämföra en ny medicin med. Och att aktiv kontroll ändå inte ersätter den erfarenhet som fås vid klinisk användning och vid försök efter registrering. Problemet är bara att för en del mediciner

som funnits på marknaden i flera år, exempelvis blodtryckssänkande, finns fortfarande inga jämförande data om dödlighet och sjuklighet, påpekar Garattini och Bertele.

Men även jämförande »non-inferiority« och ekvivalenta studier kan vara etiskt tvivelaktiga, menar de. Försökspatienter utsätts för okända risker och skador, samtidigt som medicinerna sannolikt inte erbjuder några fördelar jämfört med andra behandlingar.

Bristen på krav om att nya mediciner ska vara bättre än äldre förklarar varför »me too«-mediciner utgör en stor andel av alla nyregistrerade läkemedel. Under EMEAs första fem år godkände CPMP 126 nya mediciner, varav bara 60 kan betraktas som verkligt innovativa.

**Garattini och Bertele** undersökte de tolv nya cancermediciner som lanserades i Europa mellan 1995 och 2000, och fann att de erbjuder få eller inga substansiella fördelar jämfört med existerande mediciner [7]. För att snabbt komma ut på marknaden har de ofta registrerats efter fas två, »non-inferiority«-studier med subjektiva effektmått. Inget preparat visade en klar fördel på biverkningssidan jämfört med referenssubstanten.

Ett argument för att tillåta många jämförbara preparat på marknaden är att priserna i slutändan faller, vilket skulle kunna komma patienterna till godo. Men de nya cancermedicinerna är genomgående flera gånger dyrare än äldre mediciner. Förvisso kan vissa patienter tåla ett preparat bättre än ett annat, men eftersom de nya medicinerna statistiskt saknar fördelar avseende effekt och biverkningar framstår de som en hälsoekonomisk belastning mer än som en vinst. Man kunde därför önska att EMEA tog hänsyn till priset när det tar ställning till nya läkemedel.

I Sverige har harmoniseringen inom EU inte inneburit att kraven för vilka mediciner som måste godkännas sänkts. Och Läkemedelsverket skriver ofta i produktbiografier för nya generiska att »medlet inte tillför något nytt«. Med den nya Läkeförmånsnämnden på Sverige dessutom en chans att avstå från att subventionera en del av de nya »me too«-mediciner som EMEA godkännt.

**När läkemedelsverken uppstod** runt om i Europa efter Neurosedynkatastrofen var syftet att skapa myndigheter som var helt oberoende av kommersiella intressen. Fokus låg på ökad säkerhet. Mycket tyder på att det skett en glidning och att myndigheterna idag allt

mer underordnat sig industrins krav. En del av detta kan tillskrivas de regelverk som de arbetar under. Det gör dock inte saken bättre. I synnerhet som industrin samtidigt står för en större del av finansieringen. Harmoniseringen inom EU kan innebära många fördelar, exempelvis att länder som inte har samma kompetens som de bästa läkemedelsverken kan stötta sig mot EMEA. Det gäller inte minst de nya länder som står på tröskeln till EU. Samtidigt ställer det större krav på EMEAs oberoende – krav som rimmar dåligt med den ökade industrifinansieringen och den organisatoriska placeringen under handelsdirektoratet i EU-kommissionen. Dessa förhållanden kan förklara varför EU och dess läkemedelsmyndigheter inte fullt ut utnyttjat den makt som en gemensam europeisk läkemedelslagstiftning innebär för att hålla industrin stången.

## Referenser

1. Läkemedelsverkets årsrapport, 2001. Uppsala: Läkemedelsverket; 2001.
2. Bardelay D, Kopp C. Commentary: Concern over drug industry's influence on regulatory policy in Europe. *BMJ* 2002;325:1167-8.
3. Moynihan R. Alossetron: a case study in regulatory capture, or a victory for patients' rights? *BMJ* 2002;325:592-5.
4. Abraham J. Education and debate: Making regulation responsive to commercial interests: streamlining drug industry watchdogs. *BMJ* 2002;325:1164-7.
5. Garattini S, Bertele V. Adjusting Europe's drug regulation to public health needs. *Lancet* 2002;358:64-7.
6. Kleinke JD. Commentary: Much ado about a good thing. *BMJ* 2002;325:1168.
7. Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. *BMJ* 2002; 325:269-71.



**Björn Ramel**

*leg läkare och frilansjournalist verksam i Köpenhamn*