

Socialdepartementet
s.remissvar@regeringskansliet.se
s.sl@regeringskansliet.se

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

Europeiska kommissionens förslag till ny förordning och direktiv har en avgörande påverkan på kvalitet och omfattning av ansökningar om pris och subvention till TLV och påverkan på myndighetens arbete med gemensamma bedömningar av relativ effekt av läkemedel under HTA-förordningen. Även TLV:s arbete med generiska läkemedel och biosimilarer kan komma att påverkas. TLV menar att även om kommissionens ansats är ambitiös, finns det många områden där skrivningarna kan förstärkas för att få bättre effekt på en rättssäker och effektiv handläggning och säkerställa att beslut om läkemedel baseras på god evidens genom hela beslutskedjan från regulatorisk myndighet till förskrivare. Det handlar i slutänden om att säkerställa patienternas tillgång till värdeskapande och kostnadseffektiva läkemedel.

Nedan följer en övergripande sammanfattning av TLV:s viktigaste synpunkter på förslagen, vilket följs av fördjupade resonemang kring de olika delarna. Kommissionens förslag är omfattande och det är utmanande att tydliggöra kopplingarna mellan olika delar, liksom att göra en samlad bedömning av förslagens effekt. TLV står till förfogande för regeringskansliet för eventuella fördjupade analyser eller formuleringar av alternativa förslag till skrivningar i förslaget till nytt direktiv och förordning.

TLV:s synpunkter i korthet

TLV anser att kraven på evidens för försäljningsgodkännande bör stärkas och anpassas för att passa hela kedjan av beslutsfattare fram till patienten.

- En jämförande studie bör vara ett grundkrav för alla ansökningar om försäljningsgodkännande och inte som i förslaget möjliggöra ytterligare dataskyddstid.
- Antalet olika alternativa sätt att få ett försäljningsgodkännande bör begränsas och tydligt definieras.
- I de olika förslagen till snabbare handläggning vid EMA behöver konsekvenser för HTA-arbetet tydliggöras så att olika handläggningsspår inte försvårar för senare led i läkemedlens väg till patienterna. Det är angeläget att kortare handläggningstider inte påverkar kvaliteten i EMA:s utvärderingar.

- Kriterierna för att bevilja villkorade godkännanden bör bli mer begränsade och tydligare fastställas i regleringen.
- Regleringen av regulatoriska sandlådor bör flyttas till förordningen om kliniska prövningar och tidsbegränsas.

TLV anser att flera delar i förslaget kan stärkas för att slå vakt om hälsosystemens hållbarhet och en rimlig prisbild på läkemedel.

- Det bör i förslaget införas en övre gräns för hur mycket extra data- och marknadsskyddstid ett företag kan samla för en produkt, så att denna inte kan bli längre än dagens 10 år.
- Kriterierna för att ett läkemedel ska få sär-läkemedelsstatus bör begränsas till områden där behoven är som störst. Kriterierna såsom de beskrivs i kommissionens förslag för vad som betraktas som ett icke tillfredsställt medicinskt behov bör också justeras och bli mer restriktiva.
- TLV stödjer förslaget att ge sär-läkemedel ytterligare två års marknadsexklusivitet vid godkännande av ny indikation, i stället för dagens 10 år, eftersom detta kan ha en stor inverkan på hälsosystemens hållbarhet (affordability).
- TLV:s analyser har visat att vouchers leder till lägre investeringar än direkta monetära belöningar eller abonnemangslösningar. TLV ställer sig därför tveksamt till EU-kommissionens förslag om vouchers som ett incitament för utvecklingen av nya antibiotika. TLV anser att vouchers bör ses som ett sista möjligt alternativ om andra incitamentsstrukturer visat sig politiskt omöjliga att genomföra.
- TLV stödjer de förslag som innebär förbättrade förutsättningar för konkurrens efter patentutgång, såsom förenklningar och förtydliganden i den regulatoriska processen för generika och biosimilarer där motsvarande dokumentation (exempelvis riskhanteringsplan och studieunderlag till miljökonsekvensanalys) redan finns framtaget för referensläkemedlet.
- TLV stödjer förslaget att icke-vinstdrivande organisationer får söka om variation i försäljningsgodkännande, så kallad "repurposing" men menar att det behöver förtydligas vilket ansvar innehavaren av marknadsföringstillståndet för läkemedlet har för produkten.

TLV anser vidare att

- Artikel 56 i direktivet om krav på tillhandahållande och säkerställande av leveranser bör förtydligas eftersom regleringen kan få olika påverkan på tillgången till läkemedel i medlemsstaterna beroende på hur artikeln tolkas.

- TLV stödjer förslagen att utvidga Bolar-undantaget, möjliggöra för elektroniska bipacksedlar och kräva att företag med marknadsföringsgodkännandet för kritiska läkemedel måste erbjuda dessa till andra företag snarare än dra tillbaka dem.

Inledande övergripande kommentarer

TLV är Sveriges pris- och subventionsmyndighet för läkemedel och avgör om nya läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna. TLV beslutar vidare om priser för generiska och biologiska läkemedel. Liksom många andra HTA-, pris- och subventionsmyndigheter i EU upplever TLV att företagen i allt högre utsträckning ansöker om subvention för nya läkemedel för vilka evidensen om nytta är bristfällig, samtidigt som prisnivåerna är höga. Kostnaderna för förmånsläkemedel har också stigit de senaste åren. Kommissionen har i En läkemedelsstrategi för Europa (COM(2020) 761 Final) liksom i det dokument som presenterar lagförslagen (Reform av läkemedelslagstiftningen och åtgärder mot antimikrobiell resistens, COM(2023) 190 final) betonat att man vill lösa problemen kring de så kallade 3A-frågorna, Affordability, Availability, Accessibility (Prisbalans, tillgång, tillgänglighet).

Kommissionen har lagt stora resurser på att utreda olika alternativ och omfånget av utredningsmaterial är betydande. Förslagen har ett ambitiöst anslag för att försöka lösa ett antal problem, men många av problemen är svårösta, särskilt enbart genom lagstiftning. Det är exempelvis relativt svårt att se förslagen skulle ha en positiv inverkan på prisbilden av läkemedel. Kortare dataskyddstider för vissa läkemedel kan ha en positiv effekt då generisk konkurrens kan starta tidigare, men det är inte troligt att det är en särskilt stor grupp läkemedel som kommer att få generisk konkurrens tidigare än idag. Däremot finns det flera förslag som kommer att innebära ökade kostnader för samhället: utökat möjligt dataskydd till 12 år (13 för särlekemedel), utökade möjligheter och incitament för företag att klassa sina produkter som särlekemedel, åtgärder för stimulans av nya antibiotika, mm.

Förslaget innehåller därutöver många förslag som ska öka fokus på läkemedelsbrister och försöka motverka eller planera för dem. Det kan göra det lättare att få tillgång till läkemedel som riskerar drabbas av bristsituationer. Samtidigt finns det en risk att regelbördan avskräcker vissa företag från att leverera på den europeiska marknaden, vilket kan få effekter för generisk konkurrens och ytterst på tillgång.

Patienternas tillgång till nya läkemedel är i stor utsträckning beroende av om det finns tillräcklig evidens för beslut i de steg som kommer efter den regulatoriska processen, och det kan diskuteras om förslagen förstärker incitamenten för det. Många olika delar i lagförslagen öppnar vägar för att ge försäljningsgodkännande även när det finns liten eller ingen evidens om verklig effekt. Det gör det svårt att fatta HTA-, pris och subventionsbeslut, och gör det också svårt för vården att i praktiken fatta beslut om användning. Dessutom finns det en risk att patienterna förlorar tilltro till läkemedel, om man har anledning att tro att de är godkända

på svag evidens. Det går att dra paralleller till den vaccin-skepsis som har fått fotfäste hos delar av allmänheten.

Kommissionen har med förslaget velat minska dataskyddstiden för att på så sätt göra det möjligt för tidigare generisk konkurrens. Samtidigt ges en trappa med olika incitament som ger utökad dataskyddstid. Många företag kommer troligen att uppfylla kriterierna för utökad dataskyddstid. Den föreslagna minskningen i tid för data- och marknadsskydd kommer därmed i praktiken att bli en förlängning av skyddstiden, med minskad generisk konkurrens som följd, vilket i förlängningen riskerar att driva kostnaderna för samhället

Dataskydd och möjligheter till förlängt dataskydd

Kommissionen föreslår en minskning av det antal år som ges i dataskydd för nya läkemedel från dagens 8 till 6 år (*direktivet art 81*). TLV välkomnar minskningen då den i alla fall i teorin gör att EU närmar sig andra regioners praxis och kan ge upphov till besparingar genom tidigare introduktion av läkemedel med generisk konkurrens och biosimilarer. Samtidigt inför kommissionens förslag ett antal förlängningar av dataskyddet kopplade till olika prestationer från företagen. Samtliga av dessa incitament påverkas av hur stor andel av läkemedlen som inte har ett patentskydd som är längre än den föreslagna perioden¹ Enligt IQVIA är det i dag bara 18 procent av läkemedlen som inte har längre patentskydd och bara är skyddade av regulatoriskt data- eller marknadsskydd. Det skulle innebära att de olika incitamenten är mindre verkningsfulla än de kan förefalla.

TLV anser att antalet år med marknadsskydd bör begränsas till att omfatta högst 10 år. Det skulle göra att det inte går att få ett längre data- och marknadsskydd än idag och förhindra att förslaget blir kostnadsdrivande om generisk konkurrens senareläggs.

Ytterligare ett halvt års förlängt dataskydd föreslås om företagets ansökan baseras på en jämförande studie. TLV anser att detta bör vara ett grundkrav för alla ansökningar och att det inte ska ges ett särskilt incitament för det. I de fall en kontrollerad randomiserad eller annan jämförande studie inte kan genomföras bör företaget förklara varför det är vetenskapligt motiverat. Den motivationen ska beaktas av EMA när myndigheten bedömer om ansökan är komplett (i praktiken ges två tillfällen för det i lagstiftningen, *förordningen art 5 och 6 samt art 10 (2)*).

Två års ytterligare dataskydd ska enligt förslaget ges till företag som levererar sina läkemedel i alla EU:s medlemsstater inom två år efter försäljningsgodkännande. Det är naturligtvis önskvärt att alla länder ska få en jämlik tillgång till läkemedel men det är troligare att tillgången påverkas av ländernas olika betalningsvilja, snarare än företagets val av länder för distribution. Större läkemedelsföretag har ofta ambitionen att leverera i alla länder, och för dem bör reglerna vara enkla att följa eftersom kraven på vad som ska vara uppfyllt för att de ska anses ha levererat är relativt låga. TLV ser en risk för att förslaget skulle leda till en ökad mängd ansökningar om pris och subvention hos TLV, men om nuvarande skrivningar

¹ Presentation från IQVIA vid möte med MEDEV, 230619.

kvarstår borde det inte vara bindande för företagen att ansöka om pris och subvention, för att de ska anses ha levererat. Eftersom det är länderna själva som måste säga om de anser att en produkt inte har levererats och det är möjligt att avstå från att yttra sig, borde det i praktiken bli så att bara länder som anser att de inte har fått tillgång till produkter kommer att yttra sig. TLV ställer sig sammanfattningsvis tveksamt till om det föreslagna incitamentet kommer att ge önskad effekt.

Ett halvt års ytterligare dataskydd (6 månader) ges om ett läkemedel möter ett icke-tillgodosett medicinskt behov. Se nedan avseende definitionen av begreppet ”icke tillgodosett medicinskt behov”, som TLV anser behöver vara tydligare och mer restriktivt.

1 års ytterligare dataskydd ges om företaget kan få en ytterligare indikation godkänd. TLV finner att det är en rimlig nivå av incitament för en ny indikation och att det är bra att en ny indikation inte ses som grund för en helt ny period av dataskydd.

Särläkemedel

TLV:s kartläggning av särläkemedel inom ramen för regeringsuppdraget om sällsynta sjukdomar visar att sådana ofta är högt prissatta, har varierande grad av patientnytta och ofta är förknippade med hög osäkerhet i behandlingseffekt och kostnadseffektivitet². Särläkemedel kan därför innebära en stor utmaning för HTA-myndigheter och beslutsfattare och riskerar att tränga undan andra angelägna insatser. Samtidigt finns många patientgrupper med svåra sällsynta sjukdomar som saknar behandling i dag och för vilka det är viktigt att det utvecklas effektiva läkemedel.

TLV anser att kriterierna för att ett läkemedel ska få särläkemedelsstatus (*förordningen art 63*) inte riktar incitamenten mot områden där behovet är som störst, och definitionen behöver därför vara betydligt spetsigare än i gällande förordning och det nya förslaget.

1. Kriteriet med avseende på patientpopulationens storlek är för brett, 5 på 10 000 invånare, vilket motsvarar 5 000 patienter i Sverige. Vissa särläkemedelsklassade läkemedel säljer för stora belopp, särskilt inom cancerområdet. Samtidigt konstaterar Kommissionen i sin egen utvärdering av särläkemedelslagstiftningen³, att en stor andel sällsynta diagnoser saknar behandling. TLV menar att kriteriet bör vara att läkemedlet ska vara avsett för tillstånd som drabbar färre än 1/10 000 invånare i unionen.
2. Det föreslagna kriteriet (*förordningen art 63*) att det ska saknas annat EU-godkänt läkemedel som överlappar användningsområdet för den aktuella läkemedelskandidaten, alternativt att tillståndet är förknippat med hög morbiditet eller mortalitet trots tillgängliga behandlingsmetoder, innebär att icke-farmakologisk

² [Stärkt tillgång till läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd](#).

³ Joint evaluation of the Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and the Council on medicinal products for paediatric use and Regulation (EC) No /2000 of the European Parliament and the Council on orphan medical products (2020).

behandling inte räknas in. Detta är inte ändamålsenligt för att beskriva ett icke tillgodosett medicinskt behov. TLV föreslår att ”i unionen godkänt läkemedel” byts ut mot ”etablerad behandlingsmetod”.

TLV menar att det borde vara ett grundkrav att sär läkemedel har en demonstrerat relevant behandlingseffekt för att erhålla marknadsexklusivitet. Lagförslaget (*förordningen art 71*) innebär 9 års marknadsexklusivitet för sär läkemedelsklassade läkemedel, och 10 års marknadsexklusivitet för sär läkemedel som uppfyller ett stort icke tillgodosett medicinskt behov. Det senare innebär bland annat att läkemedlet ska leda till en meningsfull reduktion av morbiditet eller mortalitet för patientpopulationen (*förordningen art 70*). Det är rimligt att detta är en förutsättning för marknadsexklusivitet.

TLV stödjer att sär läkemedel föreslås få ytterligare två års marknadsexklusivitet vid godkännande av ny indikation (*förordningen art 72*). Det är en förbättring från dagens situation där en ny indikation kan ge en helt ny 10-årsperiod av marknadsexklusivitet, vilket kan ha en stor inverkan på hälsosystemens hållbarhet (affordability).

Läkemedel för icke tillgodosedda medicinska behov

Definitionen av läkemedel för icke tillgodosett medicinskt behov (*unmet medical need*) (*direktivet 83(1)*) behöver justeras för att tydligare rikta stöd mot områden med verkligt ouppfyllda behov, se även ovan under rubriken Sär läkemedel. Dels behöver ett icke tillgodosett behov mätas i relation till tillgängliga behandlingar, inte bara i unionen godkända läkemedelsbehandlingar, dels behövs en tydlig definition av vad som avses med en meningsfull reduktion av morbiditet eller mortalitet. En sådan bör utvecklas av EMA i dialog med HTA-myndigheter och betalare.

Förslag till etappvis granskning, villkorade godkännanden, med mera.

Förslaget innehåller ett antal olika åtgärder som ger möjlighet till undantag från den ordinarie regulatoriska processen. TLV anser att möjligheterna till detta bör vara så tydliga och begränsade som möjligt eftersom förslagen kan innebära minskade krav på data och evidens. Det vore önskvärt att minska mängden olika snabbspår, inte minst för att underlätta företagens förståelse av processerna. Kraven på evidens hänger i slutändan samman med patientsäkerhet och patientnytta.

a) Etappvis granskning av fullständiga datapaket

EMA kan besluta att bedöma omgångar av fullständiga datapaket etappvis (*förordningen art 6 (2)*). Förslaget kan direkt motverka arbetet att få bättre evidens för HTA liksom för pris- och subventionsbeslut. TLV anser att det är viktigt att EMA måste klargöra skälen för att bevilja etappvis granskning och att det ska begränsas till hälsokrissituationer och att lagstiftningen måste klargöra vilka produkter som kan komma i fråga och hur länge den etappvisa granskningen kan pågå. Förslaget kan få stor påverkan på både TLV:s utredningsarbete och hur arbetet under HTA-förordningen ska bedrivas. Det är troligt att det skulle kräva stora resurser i

utredarledet och i och med det hotar långsiktigheten i det regulatoriska systemet. Förslaget bör kompletteras med en skrivning om att alla medlemsstaters regulatoriska myndigheter bör medverka vid beslutet om etappvis granskning.

b) Påskyndat bedömningsförfarande

EMA kan på begäran av företaget bevilja påskyndat bedömningsförfarande om det är motiverat av folkhälsoskäl (*förordningen art 6 (7)*). Även den bestämmelsen kan stå i strid med strävan efter bättre evidens för HTA och pris- och subventionsbeslut. I det här fallet kan det också påverka processerna under HTA-förordningen och den kopplingen bör förtydligas.

c) Tillfälligt nödgodkännande för försäljning

När ett hot mot folkhälsan på unionsnivå har fastställts kan tillfälliga nödgodkännanden för försäljning utfärdas (*förordningen art 30-32*). Här blir pris- och subventionsbeslut baserade på evidens mycket svåra att fatta. Förslaget är ett svar på pandemin och ger tydligare villkor än villkorliga godkännanden, liksom en snabbare behandling.

d) Beviljande av godkännande för försäljning i undantagsfall

I stränga undantagsfall ska kommissionen kunna ge försäljningsgodkännande även om företaget inte kan ge data på säkerhet och effekt. (*förordningen art 18*) Det är relativt otydligt i förslaget vilka dessa omständigheter är. Möjliga skäl för att godkänna borde klargöras. TLV konstaterar att bestämmelsen inte är ny.

e) Villkorat försäljningsgodkännande

Om en produkt troligen möter ett icke tillgodosett medicinskt behov kan ett villkorat godkännande ges (*förordningen art 19*). Även de här godkännandena gör det svårt senare i beslutskedjan, för HTA och pris- och subventionsbeslut, och de bör ges restriktivt. Dessutom finns det patienthänsyn att ta eftersom patienter som behandlas med läkemedel som har dålig effekt inte kan delta i läkemedelsstudier och det är en pedagogisk utmaning att ta bort läkemedel från patienter om de efter en tid dras tillbaka. TLV anser att skälen till att bevilja villkorade godkännanden bör bli mer begränsade och tydligare stipuleras i lagstiftningen. Det bör även tydligt anges för vilken tidsperiod ett villkorat godkännande ges (högst 4 år). De villkor som ställs upp ska vara bindande och om företaget inte kan uppfylla dem bör godkännandet dras in. Villkorat godkännande bör ges i kombination med vetenskaplig rådgivning om det kommande studieupplägget och möjligheterna till fortsatta randomiserade studier stärkas.

f) Regulatoriska sandlådor

TLV anser att regleringen av sandlådor bör flyttas till förordningen om kliniska prövningar och tidsbegränsas. Regulatoriska sandlådor ska kunna leda till förändrad reglering och för de aktuella företagen leda fram till ett försäljningsgodkännande, (*förordningen art 113ff*). TLV förstår behovet att framtidssäkra regleringen men

anser att bestämmelserna om vilka produkter som kan komma i fråga för en regulatorisk sandlåda är alltför vaga. Det bör klargöras i vilka sammanhang som sandlådor är lämpliga. Det kan finnas risk att produkter med ytterligare en lägre nivå av evidens godkänns i den här kontexten.

Regler om EMA:s arbete

TLV stödjer förslagen om att EMA i ett tidigt skede kan bedöma om ansökan om försäljningsgodkännande uppfyller kraven för myndighetens granskning (*förordningen art 5-6*), att EMA ska kunna avvisa en ansökan som inte är komplett om inte nödvändiga kompletteringar görs (*förordningen art 6(2)*), samt att CHMP inom 90 dagar kan bedöma om inskickad data är av tillräcklig kvalitet för utvärderingen. TLV bedömer att förslagen förväntas spara tid och resurser hos EMA.

EMA:s handläggningstider ska enligt förslaget kortas från dagens 210 dagar till 180 dagar från det att ansökan inkommit tills CHMP avger sitt yttrande. Den accelererade processen kortas från 180 till 150 dagar (*förordningen art 5-6*). TLV menar att det är angeläget att detta inte påverkar kvaliteten i EMA:s utvärderingar.

TLV anser att förslaget att korta tiden mellan CHMP:s yttrande och kommissionens beslut (*förordningen art 13*) behöver förtydligas med avseende på hur detta ska fungera i relation till HTA-förordningen, vars processer bygger på dagens tidslinjer. Det finns en risk att olika handläggningsspår försvårar för senare led i läkemedlens väg till patienterna. Gemensamma HTA-värderingar får påbörjas när CHMP har lämnat sitt yttrande. Eftersom medlemsstaterna behöver ta hänsyn till utfallet av gemensamma HTA-värderingar och således måste vänta in dessa, skulle ett snabbare beslut om försäljningsgodkännande från kommissionen i praktiken inte leda till ett tidigare tillgängliggörande av nya läkemedel till patienter.

Koppling till HTA-förordningen

TLV välkomnar förslaget om att vetenskaplig rådgivning från EMA kan ges till sökande parallellt med den vetenskapliga rådgivning som ges av samordningsgruppen för gemensamma HTA-värderingar som beskrivs i Förordningen (EU)2021/2282, eftersom det är angeläget att utvecklingsprogrammet för nya läkemedel utformas så att detta är ändamålsenligt för HTA-värderingar (*förordningen art 59*). Dokumentationen kring läkemedlet behöver möjliggöra en bedömning av läkemedlets värde i relation till annan behandling som underlättar ställningstagande om tillgängliggörande till patienter. TLV konstaterar det i övrigt vad gäller de olika förslagen till snabbare handläggning vid EMA saknas analyser av konsekvenserna för HTA-arbetet.

Vetenskaplig rådgivning

TLV stödjer en reglering av PRIME, det vill säga stärkt vetenskapligt och regulatoriskt stöd för prioriterade läkemedel (*förordningen art 60*) eftersom sådant stöd är viktigt när det gäller angelägen läkemedelsbehandling som kan uppfylla ett stort behov hos patienter. Det

förutsätter dock mer ändamålsenliga definitioner av vad som är prioriterade läkemedel, det vill säga läkemedel för icke tillgodosedda medicinska behov och sär läkemedel. Det är angeläget att en accelererad process inte leder till att den kliniska dokumentationen som krävs för godkännande begränsas och därmed försvårar beslutsfattande om att använda ett läkemedel. Rådgivning med HTA-myndigheter genom samordningsgruppen för gemensamma HTA-värderingar är därför en viktig komponent i en process för prioriterade läkemedel.

Repurposing

Icke-vinstdrivande organisationer (Non for profit entities) får söka om variation i försäljningsgodkännande, så kallad "repurposing" (förordningen art 48). TLV välkomnar det förslaget men konstaterar att det fortfarande är oklart vem som tar ansvar för produkterna vad gäller försäkring, distribution, etc. Därtill är det oklart om det kommer att införas sanktioner mot företag som inte anpassar sig efter ett repurposingbeslut. TLV är försiktigt positivt men tycker att MAH:s ansvar måste tydliggöras.

AMR

Genom att ge det företag som utvecklat ett nytt antibiotikum en voucher som förlänger ett valfritt läkemedels dataskydd med ett år, vill kommissionen komma åt det faktum att det i dagsläget är ytterst olönsamt att utveckla ett antibiotikum. Företaget kan antingen använda vouchern själv eller sälja den till ett annat företag. I och med detta kan lönsamheten för ett annat läkemedel översättas till lönsamhet för antibiotikautveckling, så att det återigen blir ekonomiskt försvarbart för företag att engagera sig i denna utveckling.

Vouchers är dock inte det enda alternativet för att skapa incitament för antibiotikautveckling. Ett annat alternativ är att ge en direkt monetär belöning till ett företag när de tillhandahåller ett nytt antibiotikum till marknaden, en så kallad 'Market Entry Reward', eller MER. Ytterligare ett alternativ är en abonnemangslösning, där länder skulle betala en given summa per år eller månad till företaget.

TLV har gjort en jämförelse av de här tre metoderna. Om vi jämför med dessa incitamentsstrukturer är EU-kommissionens föreslagna voucher ineffektiv. Vår analys har visat att en rak monetär belöning, MER, är mest effektiv, då den skulle resultera i nästan tre gånger mer investeringar i antibiotikautveckling än en voucher för samma samhällskostnad. Detta främst eftersom en MER minskar investerarens riskexponering samt undviker höga kapital- och dolda samhällskostnader. Ett abonnemang är något mindre effektivt men skulle ändå resultera i ungefär dubbelt så mycket investeringar för samma kostnad. Abonnemanget är på många sätt likt en MER men associerat med betydligt högre kapitalkostnader. Det kan dock kombineras med krav på leveranssäkerhet och att företaget arbetar för ansvarsfull användning av deras antibiotikum, vilka kan gynna samhället på andra sätt än investeringsvolymen.

Vissa av problemen med EU-kommissionens förslag är generella för alla former av vouchers. Ett exempel på detta är att, eftersom vouchers säljs genom auktion, så bestäms priset av betalningsviljan hos den näst villigaste köparen, eftersom det inte går att veta vad den yttersta betalningsviljan är hos den som bjuder över den som är näst villigast. Vouchers leder också till betydande skuggkostnader för patienter som inte får tillgång till behandlingar på grund av kostnaderna för förlängda monopolpriser.

Andra problem är specifika för EU-kommissionens förslag. Dels förlänger förslaget data-snarare än patentskyddet, vilket berör betydligt färre läkemedel och substantiellt sänker auktionspriserna. Förslaget innebär också långa tider, upp till sju år, mellan aktiveringen av en voucher och att den ger ekonomisk nytta för användaren, vilket minskar hur mycket företagen är villiga att betala för dessa vouchers.

Tillsammans gör dessa faktorer att EU-kommissionens föreslagna vouchers beräknas leda till betydligt mindre investeringar inom antibiotikaforskningen än de andra incitamentsstrukturerna. Därtill har vouchers andra problematiska aspekter, som att kostnaderna är icke-transparenta och att stora delar av vinsterna från vouchers tillfaller bolag med storsäljande läkemedel snarare än de som utvecklar antibiotika.

Samtidigt har vouchers politiska fördelar jämfört med de andra incitamenten, främst i det att de kan införas genom reglering en lag snarare än budgeterade politiska beslut. Således kräver de mindre politiskt kapital för att genomföra eftersom deras kostnader blir dolda för allmänheten. Därför kan vouchers potentiellt vara de enda politiskt genomförbara incitamenten, även om de är ekonomiskt ineffektiva.

TLV anser inte att kommissionens förslag om vouchers är ett effektivt incitament för utvecklingen av nya antibiotika. TLV menar att vouchers bör ses som det sista möjliga alternativet ifall andra incitamentsstrukturer visat sig politiskt omöjliga att genomföra.

Riskhanteringsplan

TLV ställer sig positivt till förslaget att generika och biosimilarer undantas från kravet att upprätta en riskhanteringsplan (*direktivet art 21*). I de fall original- eller referensprodukten avregistreras ska de företag som marknadsför generika eller biosimilarer upprätta egna riskhanteringsplaner (*direktivet art 91.1*). I dessa fall är det viktigt med ett system där berörda företag informeras om avregistreringen och kravet på upprättande av en sådan plan samt tidsfristen på 60 dagar. Förekomsten av generika och biosimilarer på marknaden leder till priskonkurrens och prissänkningar för den aktiva substansen. Det är visat i bland annat TLV:s egna analyser att ju fler konkurrenter det finns inom en grupp utbytbara eller likvärdiga läkemedel desto större prissänkningar uppnås. TLV ställer sig därför generellt bakom förenklingar i den regulatoriska processen för generika och biosimilarer där motsvarande dokumentation redan finns framtagen för referensläkemedlet.

Bolar-undantaget

TLV ser positivt på förslaget att utvidga Bolar-undantaget och att tillämpningen av det harmonieras mellan medlemsstaterna (*direktivet art 85*). Det förenklar för inblandade aktörer såsom generika- och biosimilarföretag, men även för de bolag som marknadsför referensläkemedlen om undantaget tillämpas på ett mer harmoniserat sätt inom EU. Det underlättar företagens planering av introduktion av generika och biosimilarer. Det kan dock övervägas om undantagsbestämmelsen skulle kunna utvidgas ytterligare till att omfatta även andra typer av förberedelser som behövs inför marknadsintroduktion, exempelvis lagerhållning. Detta för att ytterligare förbättra förutsättningarna för att konkurrens kan starta i nära anslutning till patentutgång.

Miljökonsekvensutredningar

TLV uppfattar att det är ändamålsenligt att kravet på miljöriskbedömning i dokumentationen inför regulatoriskt godkännande införs på EU-nivå (*direktivet art 22-24*). Det kan dock vara en utmaning att skapa åtgärder som får effekt genom hela kedjan av miljöpåverkande moment som uppstår längs vägen från utveckling till användning av läkemedel.

TLV ställer sig positivt till att generika, biosimilarer (m fl produkter som är liknande ett befintligt godkänt läkemedel enligt *direktivet art 9-12*) vid framtagande av miljöriskbedömning tillåts hänvisa till miljöriskbedömningsstudier som utförts för referensläkemedlet. Det bidrar till en förenklad regulatorisk process för exempelvis generika och biosimilarer vilket är positivt för att främja konkurrens och därmed sänkta läkemedelskostnader.

Brister

TLV ställer sig tveksamt till förslaget om att brister som varar i mer än två veckor ska anmälas till den regulatoriska myndigheten sex månader i förväg. Att anmälan ska göras med så lång framförhållning kan innebära utmaningar för företagen och riskerar att medföra anmälningar av brister som senare faktiskt inte uppkommer. Det skulle även kunna medföra att (sannolikt framför allt mindre) företag överväger att inte lansera produkter på den europeiska marknaden. Det kan i sin tur påverka antalet läkemedel som ingår i grupper med generisk konkurrens.

TLV välkomnar förslaget att när ett företag vill dra tillbaka godkännandet för ett kritiskt läkemedel ska de erbjuda en överföring av produkten till annan innehavare av marknadsföringsgodkännande (*förordningen art 24.4*). Den åtgärden kan vara ett led i att öka möjligheterna för att säkra en långsiktig tillgång på viktiga läkemedel och motverka att angelägna behandlingsalternativ lämnar marknaden med kort varsel.

Tillhandahållande och säkerställande av leveranser

Förslaget i *direktivets art 56.3* anger att den som innehar marknadsföringsgodkännande av ett läkemedel ska säkerställa lämpliga och fortlöpande leveranser av det läkemedlet till

partihandlare, apotek eller personer som har tillstånd att lämna ut läkemedel så att patienterna i den berörda medlemsstaten får sina behov tillgodosedda. TLV konstaterar att det kan finnas behov av att förtydliga direktivet artikel 56 så att det blir tydligt vad som avses med bestämmelsen.

TLV tolkar förslaget som att det tar sikte på skyldighet att tillhandahålla läkemedel till någon av de uppräknade aktörerna i syfte att patienter i den aktuella medlemsstaten ska få sina behov tillgodosedda. Det avser alltså inte en skyldighet att tillhandahålla läkemedel till partihandlare som säljer till andra medlemsstater. TLV tolkar förslaget som att det inte är tänkt att kräva ändringar i medlemsstaternas olika system för distribution och försäljning av läkemedel.

TLV uppfattar inte att avsikten med förslaget är att läkemedlet ska tillhandahållas i större mängd än det som krävs för att tillgodose behoven i medlemsstaten eller att förslaget innebär att läkemedelsbolagen måste leverera till alla distributörer. Om förslaget skulle tolkas på det sättet kan TLV se risker. Sverige har idag ett system för distribution där läkemedelsföretagen äger sina varor och väljer vilken distributör de anlitar för utleverans av läkemedlen till apotek. Periodens vara-utbytet är ett visat effektivt system för generiskt utbyte som bidrar till låga priser på konkurrensutsatta läkemedel. Det kräver en långsiktig planering av lagerhållning och distribution från de företag som marknadsför varor inom periodens vara-utbytet. Ändringar i nuvarande system med eventuella krav på utökade lager och lager hos flera distributörer kan medföra en risk för exempelvis parallelexport. Det kan medföra en osäker tillgång på läkemedel och därmed svårigheter att upprätthålla tillhandahållande och ett fungerande periodens vara-system.

Elektroniska bipacksedlar

Det är bra att medlemsstaterna själva kan besluta om bipacksedeln ska vara både elektronisk och i pappersform, eller enbart en av formerna. Elektroniska bipacksedlar är sannolikt det som främst kommer att användas och det kan ha flera fördelar. Dels ur miljöhänsyn, dels för att uppdaterad produktinformation når användarna snabbare. Det är dock viktigt ur ett tillgänglighetsperspektiv att bipacksedeln när den förekommer enbart i elektronisk form ska kunna tillhandahållas till patienten i pappersform om så önskas genom utskrift exempelvis i samband med expeditionstillfället på apotek, (*direktivet art 63.3*).

TLV är även positivt till förslaget att medlemsstaternas behöriga myndigheter kan bevilja undantag från kravet att bipacksedeln ska vara på ett nationellt språk. Att i stället tillåta att märkning och bipacksedel på ett av unionens officiella språk som förstås i de medlemsstater där förpackningen saluförs underlättar nordiskt samarbete och bidrar till att skapa förutsättningar för en gemensam nordisk marknad (*direktivet art 74.4*).

Redovisa statligt stöd

I förslaget anges att allt statligt stöd till forskning för att ta fram en produkt ska redovisas (*direktivet art 57*). TLV ser fördelar med förslaget eftersom det ger en tydlighet kring en

aspekt av produktionskostnaden för läkemedel. Samtidigt är uppgiften inte så relevant för TLV eftersom det vid värdebaserad prissättning inte uppskattas vilka kostnader företaget eller samhället har haft för att ta fram ett läkemedel utan fokus är på framtida kostnader ställda mot nytta. Förslaget ger en bredare skrivning än väntat av vilka kostnader som ska redovisas, då det tidigare föreslagits att bara kostnader för kliniska prövningar som samhället har stått för skulle omfattas. TLV välkomnar förslaget med reservation för att det troligen har liten användbarhet i praktiken för TLV.

Beslut om detta yttrande har fattats av generaldirektören Agneta Karlsson. Föredragande har varit koordinatören Johan Pontén. I den slutliga handläggningen har även chefsjuristen Hanna Abrahamsson, avdelningschefen Fredrik Andersson, samordnaren Sofie Alverlind, analytikern Carl Björvang, avdelningschefen Cecilia Frostegård och tillförordnade enhetschefen Therese Gennevall deltagit.

Agneta Karlsson

Johan Pontén