

Restnoteringar

Rapport från Läkemedelsverket

2013-12-18

Innehållsförteckning

1. Sammanfattning	4
Uppdragets fokus är läkemedelshanteringen från tillverkare fram till och med partihandel	4
Global tendens till ökad frekvens av restnoteringar men svårt att belägga att detta gäller för Sverige	4
Restnoteringar uppstår av både produktionsrelaterade och logistikrelaterade orsaker	5
Hanteringen av restnoteringar sker idag genom frivillig överenskommelse	5
Förslag för att minska restnoteringar och mildra dess konsekvenser	6
2. Uppdraget	7
2.1. <i>Avgränsningar</i>	7
Projektdelen om kartläggning av omfattning	7
Projektdelen om analys av och förslag på åtgärder	8
2.2. <i>Metod</i>	8
2.3. <i>Effekt mål</i>	9
3. Samverkan och samråd	9
4. Fakta om restnoteringar	10
4.1. <i>EU-perspektiv</i>	11
4.2. <i>Amerikanskt perspektiv</i>	12
4.3. <i>Svenskt perspektiv</i>	12
SOU 2012:75	12
Branschpraxis och God tillgänglighetssed	12
Vad Läkemedelsverket gör idag i fråga om restnoteringar	13
Restnoteringar i media	13
4.4. <i>Våra nordiska grannländer</i>	14
4.5. <i>Andra undersökningar som gjorts rörande restnoteringar</i>	15
5. Pågående aktiviteter	18
5.1. <i>EU-nivå</i>	18
5.2. <i>Läkemedelsverkets insamlade data</i>	19
Sammanställning av information kring anmälda restnoteringar	19
Konsumentundersökning	22
5.3. <i>Enkät och remiss till samverkans- och samrådsparter</i>	23
Enkät	23
6. Möjliga lösningar ur ett juridiskt perspektiv	25
Ett uttryckligt reglerat samordningsansvar för restnoteringar	25
Krav på mindre sårbar tillverkning	27
Beslutsmöjligheter för Läkemedelsverket	28
Omlokalisering av läkemedel inom apoteksledet	29
Införa statligt ansvar för att trygga behovet av läkemedel	29
7. Läkemedelsverkets analys	29
7.1. <i>Svenska modellen – frivillig samarbetslösning</i>	30
7.2. <i>Danska modellen – ekonomiska incitament</i>	30

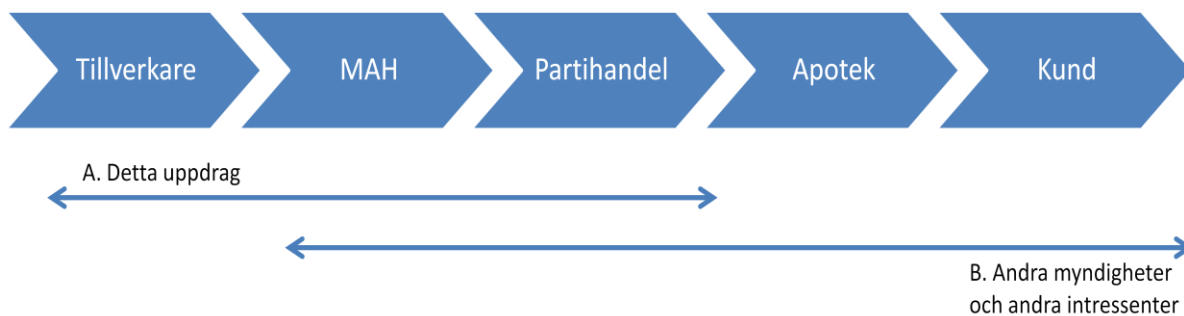
7.3.	<i>Norska modellen – publicering av lista</i>	30
7.4.	<i>Finska modellen - beredskapslager</i>	32
7.5.	<i>Övrigt</i>	32
8.	Läkemedelsverkets förslag	32
8.1.	<i>Fortsatt kunskapsinsamling av restnoteringars omfattning</i>	32
8.2.	<i>Anmälningsskyldighet med offentlig publicering bör utredas närmare</i>	33
9.	Förkortningar	35
10.	Referenser	36
11.	Bilagor	37
11.1.	<i>Läkemedelsverkets blankett för restnoteringar inom detta regeringsuppdrag år 2013</i>	
11.2.	<i>Enkät svar från samverkans- och samrådsparter</i>	

1. Sammanfattning

Läkemedelsverket har fått regeringens uppdrag att kartlägga omfattningen av restnoteringar och hur ett ärende som rör restnoteringar hanteras, samt att analysera vad restnoteringar beror på. Vid behov ska verket föreslå åtgärder för hur restnoteringar kan minska respektive hur konsekvenserna av uppkomna restnoteringar kan mildras.

Uppdragets fokus är läkemedelshanteringen från tillverkare fram till och med partihandel

Läkemedelsverkets uppdrag har haft fokus på läkemedelshanteringen från tillverkare fram till och med partihandel. Därmed har Läkemedelsverket exkluderat den läkemedelshandling som sker från och med apoteksledet, vilket exempelvis innebär att den så kallade 24-timmarsregeln inte har blivit belyst i detta arbete.



Läkemedelsverket har i projektets empiriska del och i den tidiga dialogen med samverkans- och samrådsparter arbetat enligt följande definition: *med restnotering avses en läkemedelsbrist som uppstår om en innehavare av godkännande för försäljning av läkemedel (MAH) inte kan leverera ett önskat receptbelagt läkemedel till en partihandlare/grossist vilket i sin tur kan resultera i att ett apotek inte kan lämna ut ett förskrivet läkemedel till patient.*

Global tendens till ökad frekvens av restnoteringar men svårt att belägga att detta gäller för Sverige

Det saknas heltäckande data för att kunna avgöra hur stor omfattningen är av restnoteringar i Sverige och om dessa har ökat. Läkemedelsverkets utredning tyder dock på att omfattningen av restnoteringar inte är akut eller kraftigt ökande. Pålitlig statistik inom EU saknas också, men samstämmiga uppgifter och rapporter tyder på ökad frekvens av restsituationer på global och EU-nivå.

Idag är det endast en liten del av alla restnoteringar som rapporteras till Läkemedelsverket vilket försvårar möjligheten att kartlägga omfattningen av dessa. Inom ramen för uppdraget har Läkemedelsverket emellertid genomfört en prospektiv insamling av data från läkemedelsföretagen rörande restnoteringar under en tremånadersperiod 2013. Under denna period var antalet restnoteringar 4,0 per månad. Antalet ligger i paritet med Läkemedelsverkets genomgång av tidigare anmälda restnoteringar till myndigheten under 2012-2013 vilka var 5,1 per månad.

Restnoteringar uppstår av både produktionsrelaterade och logistikrelaterade orsaker

Även om data som Läkemedelsverket har samlat in är begränsad och svårligen räcker till säkra slutsatser, visar analysen att produktionsrelaterade problem som till exempel brist på aktiv substans, kvalitetsdefekter och ändring i tillverkningsprocessen var de vanligaste orsakerna till att restnoteringar uppstod. Även logistikrelaterade orsaker som oväntat hög efterfrågan, felbedömning i planeringen och transportskador förekom. Inom ramen för analysen redovisas i rapporten också resultatet av en genomförd enkätundersökning hos i uppdraget angivna samverkansparter. Enkätundersökningen visar samverkansparternas syn på orsaker till restnoteringar och hur de kan undvikas.

Utöver den begränsade egna kartläggningen redogör Läkemedelsverket vad gäller omfattningen av restnoteringar också i en utblick för andra undersökningar på området och för hur Europeiska läkemedelsmyndigheten ser på frågan om läkemedelsbrist. Pålitlig statistik inom EU saknas men samstämmiga uppgifter och rapporter tyder dock på ökad frekvens av restsituationer på global och EU-nivå. De många faktorer som kan ha påverkat en sådan trend förstärks av att antalet tillverkningsanläggningar blivit färre.

Hanteringen av restnoteringar sker idag genom frivillig överenskommelse

Kartläggningen av hanteringen av restnoteringar visar att restnoteringar i Sverige idag hanteras genom en frivillig överenskommelse mellan branschens aktörer. Enligt denna branschpraxis informerar företagen apoteken och vården direkt om de flesta restnoteringar. Det är endast när bristen riskerar att bli en så kallad kritisk restnotering där det restnoterade läkemedlet inte kan ersättas av annat läkemedel, som restnoteringen anmäls till Läkemedelsverket. Det finns alltså idag ingen faktisk skyldighet för läkemedelsföretagen att anmäla restnoteringar till Läkemedelsverket eller någon reglering hur verket ska agera vid uppkomna restnoteringar. Kritiska restnoteringar som anmälts till Läkemedelsverket kan föranleda att verket efter ansökan av företag eller apotek fattar beslut i ärenden om dispens eller licens för att temporärt åtgärda en brist. Läkemedelsverket agerar utifrån ett allmänt ansvar för området och försöker i dialog med inblandade aktörer hitta de lösningar som passar för just den aktuella situationen. En viktig åtgärd är också att Läkemedelsverket ibland väljer att gå ut med information om restnoteringen till hälso- och sjukvården och apotek.

Det är enligt Läkemedelsverkets mening viktigt att vidga diskussionen från den traditionella betydelsen av begreppet restnotering till att istället generellt tala om brist på läkemedel och därmed också ta sikte på till exempel upphandlingsläkemedel och läkemedel som ingår i en utbytesgrupp. I rapporten diskuteras ingående ett antal tänkbara åtgärder utifrån denna vidare syn samt vilka principiella och juridiska aspekter som kan behöva beaktas för varje åtgärd.

Förslag för att minska restnoteringar och mildra dess konsekvenser

Fortsatt kunskapsinsamling behövs

I uppdraget ingår att vid behov föreslå åtgärder för hur restnoteringar kan minska respektive hur konsekvenserna av uppkomna restnoteringar kan mildras. Fenomenet restnoteringar bygger på ett antal olika samverkande faktorer. Det innebär att det krävs olika typer av åtgärder för att minska respektive mildra eventuellt uppkomna konsekvenser av restnoteringar. Läkemedelsverket bedömer att dagens kunskap om restnoteringars omfattning och dess konsekvenser är begränsad. Läkemedelsverket anser därför att omfattningen av restnoteringar bör utredas vidare. Som ett led i att skaffa mer kunskap, kommer Läkemedelsverket att fortsätta med insamlingen av information kring restsituationer på det strukturerade sätt som har gjorts inom ramen för detta uppdrag. Insamlingen bör inkludera samtliga läkemedel, inklusive läkemedel inom utbytessortimentet, och orsaker till uppkommen restsituation.

Anmälningsskyldighet med offentlig publicering bör utredas närmare

Läkemedelsverket föreslår att en anmälningsskyldighet och samordnad publicering av restnoteringar är den åtgärd som det bör ligga närmast till hands att arbeta vidare med. En anmälningsskyldighet för i första hand MAH skulle ge en god bild av fenomenets omfattning och därigenom åstadkomma en ökad transparens gentemot apotek, sjukvård och allmänhet. Verket ger exempel på hur en anmälningsskyldighet och publicering enligt norsk förebild skulle kunna utformas i Sverige. Det uttalade syftet i Norge med att ha all information om restnoteringar samlad på ett ställe är att hjälpa apoteken och vården att hitta alternativa produkter till den restnoterade och samma behov bör kunna antas finnas i Sverige. Införandet av en norsk modell skulle alltså främst vara en åtgärd för att mildra konsekvenserna av uppkomna restnoteringar, men det skulle också kunna anses ha en viss preventiv effekt genom att publiceringen i sig kan stimulera företagets ansträngningar att undvika restsituationer. Den bör också skapa tydligare spelregler för läkemedelsföretagen. I arbetet med denna utredning har framkommit att även LIF välkomnar någon form av samlad informationspunkt. Innan en motsvarande norsk modell införs bör dock den närmare utformningen diskuteras vidare med inblandade aktörer. Detta gäller särskilt förhållandet till förmånsregleringen och omfattningen, och formerna för publiceringen.

Utöver huvudsyftet med den norska modellen att underlätta för apoteken och vården så kan den förverkligade anmälningsskyldighet för samtliga restnoteringar som modellen kan innefatta också användas för fortsatt inventering och analys av problemets omfattning. Detta blir särskilt aktuellt om det visar sig att den ovan föreslagna fortsatta strukturerade insamlingen av information av restnoteringar, vilken måste ske på frivillig väg, inte ger tillfredsställande underlag.

Några samverkansparter har i remissvaren framfört att den norska modellens funktion redan finns inbyggd i förmånsregleringen och att en särlösning därför behövs för läkemedel inom utbytessystemet. Läkemedelsverket håller med om att förhållandet mellan en samlad anmälningsskyldighet och informationsportal enligt norsk modell och förmånsregleringen behöver utredas och diskuteras närmare. Modellen med en anmälningsskyldighet av restnoteringar av samtliga läkemedel till Läkemedelsverket för en samlad informationsportal

bör dock kunna införas och en dubblerad anmälningsskyldighet undvikas om TLV kan hämta nödvändig information från Läkemedelsverket.

I rapporten nämns även åtgärder som syftar till att minska antalet restnoteringar, till exempel beredskapslagring enligt finsk modell och sanktionerad leveransgaranti i prisregleringen enligt dansk modell. Men Läkemedelsverket är mot bakgrund av nuvarande kunskapsunderlag inte berett att föreslå att dessa modeller bör införas och konstaterar också att de för närvarande utreds på annat håll.

2. Uppdraget

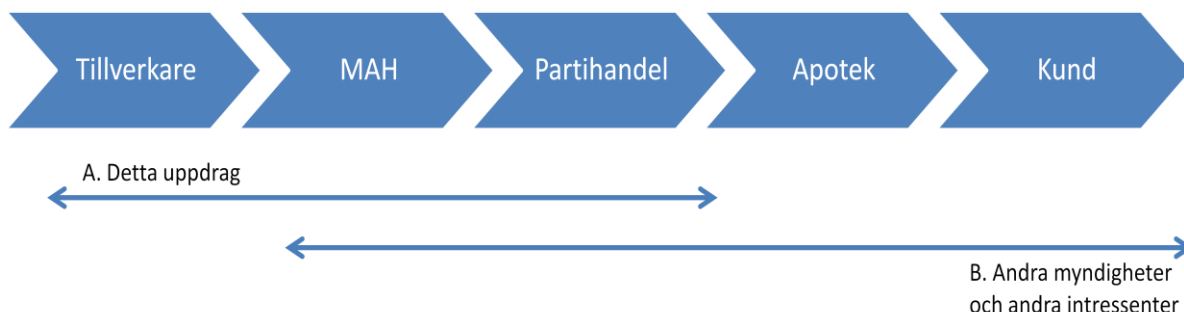
Regeringen har den 4 april 2013 uppdragit åt Läkemedelsverket att, i ändring av *regleringsbrev för 2013 (S2013/2702/FS) 1:3 (ref.1)*, kartlägga omfattningen av restnoteringar hos de företag som tillhandahåller humana och veterinära läkemedel i Sverige, hur ett ärende som rör restnoteringar hanteras samt att analysera vad restnoteringarna beror på. Vidare ingår i uppdraget att vid behov lämna förslag på hur restnoteringar kan minska respektive hur konsekvenserna kan mildras när en restnotering ändå uppstår.

Läkemedelsverket ska enligt ändrat regleringsbrev för budgetåret 2013 (beslutat 4 april 2013) redovisa uppdraget till Regeringskansliet (Socialdepartementet) senast den 31 december 2013.

2.1. Avgränsningar

Projektdelen om kartläggning av omfattning

Läkemedelsverkets uppdrag har haft fokus på läkemedelshanteringen från tillverkare fram till och med partihandel. Därmed har Läkemedelsverket exkluderat den läkemedelshandling som sker från och med apoteksledet, vilket exempelvis innebär att den så kallade 24-timmarsregeln inte har blivit belyst i detta arbete.



Läkemedelsverket har i projektets empiriska del och i den tidiga dialogen med samverkans- och samrådsparter arbetat enligt följande definition: *med restnotering avses en läkemedelsbrist som uppstår om en innehavare av godkännande för försäljning av läkemedel (MAH) inte kan leverera ett önskat receptbelagt läkemedel till en partihandlare/grossist vilket i sin tur kan resultera i att ett apotek inte kan lämna ut ett förskrivet läkemedel till patient.*

Skälet till denna begränsning av definitionen är att det följer begreppsanvändningen i dagens hantering genom branschpraxis (se avsnitt 4 och 4.2). Diskussionen om restnoteringar brukar av tradition röra endast läkemedel som lämnas ut på recept av öppenvårdsapotek inom läkemedelsförmånen, eftersom det endast är avseende dessa läkemedel som det finns en tillhandahållandeskyldighet och de kommersiella aktörernas ansvar därför blir tydligare för dessa läkemedel. En ytterligare anledning till begränsningen är att det sällan rapporteras restnoteringar av receptfria läkemedel samt att dessa har helt andra distributionskanaler till försäljningsställen utanför apotek.

I enlighet med terminologin i branschpraxis har också följande underkategorier använts vid Läkemedelsverkets blankett (bilaga 1) för insamling av information av restnoteringar (se även avsnitt 5.2);

Kritisk restsituation: Restsituationen innebär en hälsorisk för patient om inte tillgången till läkemedlet säkras.

Unik restsituation: Restnoterat läkemedel som inte tillhör någon utbytesgrupp och bara kan ersättas av annat läkemedel efter apotekets kontakt med förskrivaren.

Projekt delen om analys av och förslag på åtgärder

När det gäller analysen av restnoteringsproblematiken och tänkbara förslag till åtgärder är det dock enligt Läkemedelsverkets mening värdefullt att utgå från en så bred definition av restnotering som möjligt, det vill säga brist på läkemedel. Det innebär att rapportens avsnitt om analys, förslag, juridiska aspekter och internationella utblickar tar sikte också på till exempel upphandlingsläkemedel, brister som uppkommer i distributionsledet och på läkemedel som ingår i en utbytesgrupp. Ibland kan vissa sådana bristsituationer medföra praktiska olägenheter utan att vara medicinskt allvarliga. Av svaren på det remitterade rapportutkastet framgick att denna vidare begreppsanvändning inte varit tydlig och att några samverkans- och samrådsparter uppfattat att förslaget på anmälningsskyldighet inte kunde avse läkemedel i utbytessortimentet. Läkemedelsverket vill därför lyfta fram den vida betydelsen av restnoteringar i nämnda avsnitt.

2.2. Metod

Förutsättningarna på apoteksmarknaden förändrades genomgripande i och med apoteksomregleringen år 2009 varför det inte bedömdes vara av aktuellt intresse att titta på restnoteringar under tiden dessförinnan.

Av tekniska och praktiska skäl valde Läkemedelsverket att i denna utredning göra en retrospektiv insamling av data angående restnoteringar under perioden 1 januari 2012 till och med 30 juli 2013. På grund av den korta tid som stod till buds för utredningen genomfördes den prospektiva insamlingen av data angående restnoteringar under perioden 31 juli-31 oktober 2013.

För att belysa frågeställningen om restnoteringar ur ytterligare en annan vinkel valde Läkemedelsverket att också ta ett stickprov ur den konsumentundersökning som under tre veckor (11-15 mars, 27-31 maj samt 14-18 oktober) 2013 kategoriserat alla inkomna frågor till Läkemedelsverkets enhet för Medicinsk information, bestående av de båda grupperna

Läkemedelsupplysningen (telefonupplysningstjänst riktad till allmänheten) och Kunskapsstöd. Vi tittade här närmare på de 36 frågor, av totalt 6 629 frågor i konsumentundersökningen, som handlade om restnoteringar. Trettiofem av dessa ställdes till Läkemedelsupplysningen och en (1) till Kunskapsstöd. Frågeställaren var i en majoritet av fallen (26 frågor) en privatperson. Frågor kom även från hälso- och sjukvården samt från läkemedelsföretag.

2.3. Effektmål

- a) Kartlägga och synliggöra nuvarande omfattning av restnoteringar i Sverige; förekomst, orsaker och typ av inblandade aktörer.
- b) Fortsätta faktainsamling och dialog med marknadens aktörer för att underlätta framtida beslutsfattande.

3. Samverkan och samråd

Läkemedelsverket har i enlighet med uppdraget samverkat med Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) men även samrått med Sveriges Kommuner och Landsting (SKL), Läkemedelsindustriföreningen (LIF), Föreningen för generiska läkemedel (FGL), Sveriges Apoteksförening, Läkemedelsdistributörsföreningen (LDF) och Läkemedelshandlarna.

Företrädare för lokala läkemedelskommittéer eller för sjukvårdens yrkesföreningar och specialistföreningar har inte kontaktats i denna utredning.

I september 2013 genomfördes en workshop med syfte att samla alla samverkans- och samrådsparter (härefter kallade samverkanspartier) och diskutera olika aktörers syn på bakgrund, orsaker, omfattning, möjliga preventiva åtgärder etcetera angående restnoteringar av human- och veterinära läkemedel.

Förutom medarbetare från Läkemedelsverket deltog personer från TLV, LIF, FGL, LDF, Sveriges Apoteksförening med både presentationsmaterial och diskussioner. Läkemedelshandlarna och SKL meddelade förhinder. Kommentarer från Läkemedelshandlarna och från Stockholms läns landsting har cirkulerats.

En enkät skickades ut till alla samverkanspartier 10 oktober 2013. Läkemedelsverket efterfrågade särskilt synpunkter på fyra specifika frågeställningar rörande restnoteringar:

- Vad restnoteringar beror på (till exempel hur bra kontroll respektive aktör har på sin del/helheten i hanteringskedjan av läkemedel vid restnotering, egen statistik, nationellt/EU/globalt ursprung till orsak, kostnader, kommunikation)
- Förslag på hur restnoteringar kan minska (till exempel behov av tydliga definitioner, ansvar, åtgärdsprogram, samarbete, rapporteringsskyldighet, patientsäkerhet)

- Hur konsekvenserna kan mildras när en restnotering ändå uppstår (till exempel konsekvenser på olika nivåer, kommunikation, behov av IT-verktyg)
- Vad ska aktörer lösa själva (och hur), och tycker ni att något eventuellt behöver regleras och i så fall vad/hur?
- Övriga kommentarer:

För sammanställning och analys av inkomna enkätsvar se avsnitt 5.3 och bilaga 2.

Dessutom skickades ett utkast av denna rapport ut till alla samverkansparter på remiss den 19 november 2013. Remissvar erhöles från TLV, LIF, FGL, LDF, Sveriges Apoteksförening och Läkemedelshandlarna.

4. Fakta om restnoteringar

Situationer med enstaka restnoterade läkemedel har alltid förekommit, både nationellt och internationellt. År 2003 träffades en överenskommelse om restnoterade läkemedel mellan Läkemedelsverket och flera intressenter. Denna följdes 2010 av ett dokument som beskrev vilket ansvar de olika aktörerna på läkemedelsmarknaden har för att undvika bristsituationer samt minimera de negativa konsekvenserna av sådana. Dokumentet togs fram av en arbetsgrupp med representanter från LIF, FGL, Läkemedelshandlarna, Läkemedelsdistributörerna, Sveriges Apoteksförening, Läkemedelsverket, TLV Socialstyrelsen och SKL. Denna gemensamma så kallade branschpraxis angående restnoterade läkemedel i Sverige (inklusive bland annat definitioner på restnotering och unik/kritisk restnotering) gäller fortfarande (se även avsnitt 4.2). Branschpraxis bygger helt på frivillighet och det finns ingen kontroll av att den följs.

Det råder stor osäkerhet rörande omfattningen av restnoteringar. Mycket talar för att restnoteringar av läkemedel är ett signifikant och kliniskt betydelsefullt problem. Det finns också indikationer på att restnoteringar ökat. Det är dock svårt att kvantifiera restnoteringar i Sverige eftersom restanmälningar inte systematiskt följs upp och någon statistik heller inte finns (SOU 2012:75). Alla situationer som rör restnoterade läkemedel rapporteras inte in till Läkemedelsverket. Enligt branschpraxis sker inrapporteringen endast vid så kallade kritiska restnoteringar.

Läkemedelsverket har under de senaste åren fått ta emot ett flertal kontakter från olika vårdgivare, från läkemedelskommittéföreträdare och från landsting som påpekar bekymret med restnoterade läkemedel. Vid minst ett tillfälle har också (2012) en Lex Maria-anmälan gjorts från chefläkare i primärvård angående restnoterade läkemedel.

Som lagstiftningen ser ut idag har företagen (MAH) inte skyldighet att garantera leverans av läkemedel.

Faktiska restsituationer vad gäller läkemedel (att leverantören inte har läkemedel i lager) upplevs också globalt som ett ökande problem. Orsakerna till att bristsituationer på läkemedel

uppstår kan vara många: kvalitetsbrister i tillverkningen, brist på tillverkningsämnen (som i sin tur kan orsakas av naturkatastrofer eller annat), kapacitetsproblem, få tillverkningsställen som gör tillverkningen sårbar, distributionsproblem, oväntat stor försäljning, nationella prissättningsmodeller, parallelexport från Sverige, logistiska problem på grund av små lager, licensproblem, produktionsstörningar i samband med flytt av tillverkningen, förpackningsproblem med mera. Vissa orsaker, till exempel parallelexport och företagens önskan att effektivisera sina processer, har en direkt koppling till prissättningen av läkemedel – det blir olönsamt för företag att ha lager av en produkt som med stor sannolikhet inte kommer att efterfrågas av kund.

4.1. EU-perspektiv

Vägen mellan planering, tillverkning, logistik, transport, förskrivning och slutlig konsumtion är både lång och komplex. Kort- och långvariga restsituationer för läkemedel har förekommit globalt i årtionden och har under de senaste åren i ökande grad påverkat EU-länderna ([ref. 2](#)). Pålitlig statistik inom EU saknas men allt pekar på en ökad frekvens av restsituationer på global- och EU-nivå som också påverkar oss nationellt.

Den trend som varit vanligt förekommande sedan 1990-talet med företagsköp, sammanslagningar och andra effektiviseringar av läkemedelsproduktionen och företag runtom i världen bidrog bland annat till att antalet faktiska tillverkningsanläggningar har blivit färre. I många fall har tillverkningsanläggningarna blivit flyttade till andra världsdelar, med bland annat andra klimat-, regulatoriska och politiska förhållanden, än där läkemedlen ska konsumeras. Stora men färre produktionsanläggningar kan bidra till sämre flexibilitet beträffande både kända (till exempel logistiska) och nya mer svårdefinierade problem vid produktionsstörningar.

Restsituationer kan drabba alla typer av läkemedel och få stora och dyrbara konsekvenser för vården, apoteken, patienter, myndigheter och samhället i stort. De kan även i slutänden påverka många mer eller mindre sårbara patientgrupper, till exempel patienter med ovanliga sjukdomar med inga eller få behandlingsalternativ. För närvarande föreligger långvariga restsituationer på läkemedlen Cerezyme, Fabrazyme, Increlex och Vistide i samtliga EU-länder där läkemedlen marknadsförs. Cerezyme, som används för behandling av den sällsynta åkomman Gauchers sjukdom, har varit restnoterat sedan sommaren år 2009 på grund av tillverkningsproblem vid en produktionsenhet. Andra besvärliga restsituationer som drabbat Sverige på senare tid gäller vanliga men svårersättliga läkemedel som till exempel nitroglycerin och adrenalin. Även bristsituationer i primärvården för vanliga produkter, men som är svåra att ersätta, förekommer (till exempel ögondroppar och örondroppar).

Intresset för restnoteringar och deras orsaker och konsekvenser har ökat åtskilligt under de senaste åren. Under år 2011 började den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) att samla information kring restnoteringar orsakade av tillverknings- och Good Manufacturing Practice (GMP)-relaterade kvalitetssäkringsproblem. Vidare fördes konstruktiva diskussioner i ämnet inom både EMA:s ledning och inom Heads of Medicines Agencies (HMA) under åren 2011 och 2012. Även EMA:s kvalitetssäkringsgrupp för godkännande av läkemedel, the Committee for Human Medicinal Products (CHMP) hade en stående punkt på sin agenda med denna typ

av restnoteringsfall på sina månatliga möten åren 2011-2012.

I syfte att samordna EU-aktiviteter på området anordnade EMA en första workshop i september 2012 för representanter från industri- och tillverkningsorganisationer, nationella läkemedelsmyndigheter, patientföreningar, vårdrepresentanter, farmaceutorganisationer och Europeiska Kommissionen (EC). Detta grundläggande arbete resulterade i november 2012 i en publicering av ett dokument *Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/GMP compliance problems* ([ref. 3](#)) och i en tillhörande implementeringsplan för korta och medellånga mål perioden 2012-2015, *Implementation Plan* ([ref. 4](#)).

4.2. Amerikanskt perspektiv

I oktober 2013 tog den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA (Food and Drug Administration) fram en ny strategisk plan ([ref. 5](#)) mot läkemedelsbrist, som även lagts fram för kongressen. Enligt en analys som gjorts kan en majoritet av restnoteringarna i USA förklaras av ”kvalitets- och tillverkningsproblem”.

Enligt FDA berodde 66 % av produktionsstörningarna år 2012 antingen på ”försök att åtgärda produktspecifika kvalitetsproblem” eller på ”bredare insatser för att sanera eller förbättra en problematisk tillverkningsenhet”.

FDA:s plan innehåller flera nya idéer som syftar till att stävja problemen. Man föreslår bland annat system som ger tidiga varningar för möjliga tillverknings- och kvalitetsproblem inom den tillverkande industrin, baserat på identifierade riskmoment i tillverkningen. De har även sammanställt råd till industrin för hur man förebygger kvalitets- och tillverkningsproblem. Andra delar av strategin går ut på att förbättra FDA:s hantering och kommunikation vid bristsituationer. I linje med tidigare uttalanden av president Obama föreslår FDA nu också nya lagkrav på tidig anmälan av förestående restsituationer.

4.3. Svenskt perspektiv

SOU 2012:75

Upprinnelsen till detta regeringsuppdrag finns att läsa i statens delbetänkande *Pris, tillgång och service – fortsatt utveckling av läkemedels- och apoteksmarknaden* SOU 2012:75 från 31 oktober 2012 ([ref. 6](#)) där det gjordes en översyn av vissa frågor som rör prissättning, tillgång och marknadsförutsättningar inom läkemedels- och apoteksområdet. Där föreslås Läkemedelsverket få ett uppdrag att kartlägga brister och restnoteringar och vid behov föreslå åtgärder.

Branschpraxis och God tillgänglighets sed

I samband med apoteksomregleringen år 2010 tog LIF initiativ till en uppdatering av en tidigare utarbetad skrift som beskriver de olika aktörernas ansvar vid restnoteringar. Detta dokument *Restnoterade läkemedel – vilket ansvar har de olika aktörerna på marknaden?* ([ref.7](#)) är bl. a. publicerad på www.lif.se och gäller fortfarande. De aktörer som medverkade

vid framtagningen av denna branschpraxis år 2010 var, förutom Socialstyrelsen, desamma som ingår i 2013 års regeringsuppdrag Restnoteringar (se avsnitt 3). På den workshop som Läkemedelsverket arrangerade den 23 september 2013 (se avsnitt 3) framkom det att ovan nämnda aktörer inte har träffats i grupp för att diskutera eller uppdatera dokumentets innehåll under de tre år som gått sedan dokumentets tillkomst.

Förutom branschpraxis finns sedan 1 januari 2010 *God tillgänglighetssed* ([ref. 8](#)) att tillgå i Sverige för att minimera de säkerhetsproblem som restsituationer kan orsaka för enskilda och för hälso- och sjukvård. Medlemmar i LIF och FGL förbinder sig att följa God tillgänglighetssed. Genom att upprätthålla God tillgänglighetssed säkerställer läkemedelsindustrin funktionen i det svenska utbytessystemet. Därigenom säkerställs en nationell prismodell och att resurser frigörs för innovation.

Det företag som innehar försäljningstillståndet för ett läkemedel har informationsansvaret om sin lagersituation. Företaget ska bedöma om restsituation kan komma att uppstå och bör ha en dialog med sina kunder och med dem som i övrigt bör ta del av informationen. Det finns en allmännyttig skyldighet för dem som har partihandelstillstånd att säkerställa att läkemedel fortlöpande hålls tillgängliga enligt lag (2009:366) om handel med läkemedel och Läkemedelsverkets föreskrift LVFS 2009:11.

Enligt skrivning i branschpraxis ska företaget i så god tid som möjligt kontakta Läkemedelsverket (via Registrator) när bristen på ett läkemedel riskerar att bli en kritisk rest och inte kan ersättas av annat läkemedel,

Vad Läkemedelsverket gör idag i fråga om restnoteringar

Läkemedelsverket agerar idag endast utifrån de frivilliga anmälningar som inkommer till följd av branschpraxis. Frågor från sjukvård eller allmänhet kan också ibland vara en källa till information om aktuella brister på läkemedel. Med tidig information har Läkemedelsverket möjlighet att påverka situationer och att bidra genom dialog med företaget ibland även med apoteksaktörerna.

Läkemedelsverket har möjlighet att, efter ansökan från företaget, exempelvis ge dispens till företaget för ommärkning av utländska förpackningar, ompackning till andra godkända förpackningsstorlekar eller för användande av utländsk bipacksedel. Om det finns en likvärdig produkt på den internationella marknaden kan Läkemedelsverket, efter ansökan från apotek och med licensmotivering från förskrivare, bevilja licens för denna.

Läkemedelsverket bedömer också om bristen kan leda till allvarliga problem och därför ett behov av att informera om alternativ är nödvändigt, exempelvis information om att det finns alternativ att tillgå via licensförskrivning. I vissa fall går Läkemedelsverket ut med information om en restsituation på sin webbplats och i sin tidskrift *Information från Läkemedelsverket*.

Restnoteringar i media

Restnoterade läkemedel har de senaste åren uppmärksammats i media. Det är svårt att få en exakt bild av hur mycket frågan förekommit och förekommer i tidningar, på webben och i radio/TV. Anledning är att det finns många olika sätt att beskriva problematiken kring

restnoteringar. Rapporteringen ser dock ut att ha ökat kraftigt de senaste åren vid en sökning i Retrievers medicarkiv. Ordet restnotering förekommer i kombination med orden läkemedel eller medicin ingen gång under år 2009, 1 gång under 2010, 3 gånger under 2011 och 94 gånger under 2012. Sökningen för 2013 ger vid månadskiftet oktober-november 37 träffar. Rapportering om restnoteringar förekommer säkert oftare än så, men sökningar med andra ord ger alltför många felaktiga träffar för att ge en relevant bild av utvecklingen.

4.4. Våra nordiska grannländer

Norge

I Norge är MAH för ett läkemedel skyldig att informera myndigheten med två månaders varsel om eventuella leveransproblem. Anmälan görs direkt i elektroniskt formulär på myndighetens hemsida ([ref. 9](#)), vilket gör att alla nödvändiga uppgifter för vidare hantering/bedömning samlas in. Förutom produktspecifika data måste uppgift om orsak till leveransstörning/restsituation uppges, liksom beskrivning av konsekvenser och åtgärder som vidtagits eller planeras av MAH.

MAH är skyldig att minimera konsekvenserna av leveransproblem till marknaden, exempelvis genom att begära dispens att sälja utländska förpackningar, ge information till partihandlare, hälso- och sjukvården och patienter, föreslå alternativa läkemedel och ange hur myndigheten kan hjälpa till.

På norska läkemedelsmyndighetens hemsida presenteras löpande i tabellform alla avregistreringar och restsituationer, orsaken, när leveransproblem väntas vara löst samt råd till hälso- och sjukvården med förslag på alternativa läkemedel som kan användas.

Finland

Finland har lagstadgat kring obligatorisk lagring ([ref. 10](#)) inom Finland (3-10 månaders försörjning) av ca 1 500 läkemedelspreparat som har central medicinsk betydelse för människor och djur. Obligatorisk lagring omfattar även läkemedelssubstanser, tillbehör som används vid doseringen av läkemedel samt hjälpsubstanser, tillsatsämnen och förpackningsmaterial som används vid framställning av läkemedel. Ersättning utgår till de aktörer som tvingas hålla dessa läkemedel i lager.

Syftet med lagstiftningen om obligatorisk lagring är att trygga tillgången på läkemedel och möjligheten att använda läkemedel i situationer där den normala tillgången på läkemedel i landet försvårats eller är förhindrad på grund av leveransstörningar, en allvarlig kris eller någon annan motsvarande orsak.

Lagen om obligatorisk lagring (979/2008) tillämpas på läkemedelsfabriker, importörer av läkemedelspreparat, verksamhetsenheter inom hälso- och sjukvården och Institutet för hälsa och välfärd.

Statsrådets förordning om obligatorisk lagring av läkemedel (1114/2008) definierar de läkemedelssubstanser som den obligatoriska lagringen gäller, ger noggrannare bestämmelser om bland annat arrangemang för obligatorisk lagring i vissa specialfall, definierar de grunder enligt vilka man i särskilda fall kan befrias från lagringskyldigheten samt bestämmer om

ersättningar och tillsyn. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet fastställer vid behov läkemedelsgruppvis de preparat som omfattas av lagringsskyldigheten.

De centrala ansvariga myndigheterna i lagringsskyldighetsärenden är Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet som övervakar verkställandet av skyldigheten samt Försörjningsberedskapscentralen som betalar ersättningar till läkemedelsfabriker och läkemedelsimportörer för de kostnader som lagringsskyldigheten förorsakar.

Danmark

Enligt obekräftade uppgifter finns i Danmark en reglering om leveransgaranti som villkor för att ingå i prisregleringen och sanktionsmöjligheter kopplade till detta villkor. Tyvärr har Läkemedelsverket inom ramen för uppdragstiden inte kunnat få dessa uppgifter bekräftade.

4.5. Andra undersökningar som gjorts rörande restnoteringar

Då intresset för att lösa problematiken kring restnoteringar på senare tid har vuxit har det genomförts många undersökningar av olika aktörer och organisationer i och utanför Sverige. Nedan följer ett antal i sammanfattning.

LIF

LIF, Läkemedelsindustriföreningen som är branschorganisationen för forskande läkemedelsföretag verksamma i Sverige, publicerade 15 mars 2013 resultat från en undersökning ([ref. 11](#)) bland sina medlemsföretag. Trettio, det vill säga cirka hälften av LIF:s medlemsföretag som tillhandahåller läkemedel på den svenska marknaden, svarade på enkäten. Av dessa 30 företag rapporterade 22 företag (73 %) att de haft restnoterade läkemedel under åren 2011/2012 och 12 (55 %) av dessa företag hade haft restnoteringar klassade som unika/kritiska. I undersökningen avsågs med unika restnoteringar läkemedel som inte tillhör någon utbytesgrupp och som därför kräver att apoteket kontaktar förskrivare för att finna ett alternativ. Kritiska restnoteringar avsågs innebära hälsorisker för patienten om inte tillgången till läkemedel säkras.

LIF:s undersökning summerar att restnoteringar är en naturlig del av läkemedelsförsörjningen som kräver ett kontinuerligt arbete för att hållas på en så låg nivå som möjligt och för att kunna hantera uppkomna situationer på bästa sätt. Resultatet visar att unika/kritiska rester som pågår under lång tid är mycket ovanligt. De vanligaste anledningarna till restsituationer ligger utanför de svenska gränserna. Därför bör det fortsatta svenska arbetet fokusera på att följa den globala utvecklingen och på att säkerställa att uppkomna situationer i Sverige kan hanteras på bästa möjliga sätt för patienterna. LIF har för avsikt att följa upp sin undersökning med en ny mätning i januari 2014.

ISPE

International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) publicerade en rapport den 13 juni 2013 ([ref. 12](#)) baserad på en medlemsenkät om grundorsaker till globala restsituationer av läkemedel och vad som kan göras för att förebygga och minimera konsekvenserna. Ingen enskild teknisk eller tillverkningsrelaterad orsak som resulterar i restsituationer kunde konstateras. Däremot visar enkäten att företag som har robusta

kvalitetssystem och involvering av högsta ledningen lyckas undvika restsituationer. Ett förbättrat samarbete med myndigheterna skulle också kunna förebygga restsituationer.

Antalet globala restsituationer av läkemedel har enligt undersökningen ökat signifikant de senaste åren. Flertalet restsituationer avser sterila (injektions-/infusions-) läkemedel. Vanliga grundorsaker utgör tillverknings- och kvalitetsproblem (kontamination, upptäckt av främmande partiklar) i formulerat läkemedel och kvalitets- samt tillgångsproblem på råvaror och förpackningsmaterial. Ytterligare faktorer är komplex global materialförsörjning, avsaknad av back-up tillverkning och för låg produktionskapacitet.

Förbättringsförslag för läkemedel där restsituationer riskerar att uppstå inkluderar att industri och myndigheter behöver förbättra ömsesidig kommunikation för att möjliggöra snabbare utredningar av kvalitetsdefekter, snabbare godkännande av nya produktionslinjer, begära att andra företag ökar sin produktion av samma läkemedel och att bevilja dispens för att få sälja utländska förpackningar av läkemedlet.

PGEU

Pharmaceutical Group of European Union (PGEU), som representerar 400 000 europeiska farmaceuter, har de senaste åren agerat för att komma till rätta med problemet med restnoterade läkemedel. Man konstaterar att bristsituationer är ett globalt och ökande problem men att det fortfarande saknas data som gör att omfattningen av problemet kan bedömas. Organisationen har genomfört en enkätundersökning bland sina medlemmar och konstaterar att i EU är alla klasser av mediciner påverkade, från komplex kemoterapi till basala läkemedel som aspirin. Undersökningen visar också att vissa länder är mer drabbade än andra.

Man konstaterar att orsakerna till bristsituationerna varierar. Leveranskedjan är komplex och varje del i kedjan är viktig. Det blir allt vanligare att tillverkningen koncentreras till få tillverkningsplatser runt om i världen vilket kan leda till kapacitetsproblem när det uppstår kvalitetsproblem eller brist på råmaterial. Förändrad efterfråga i vissa områden liksom anbudsförfarande lyfts fram som orsaker till att det kan vara svårt att tillhandahålla tillräckliga kvantiteter på vissa marknader. Ytterligare exempel är uttalad prispress i leveranskedjan vilket leder till minskad lagerhållning, frånvaro av krav på nationell lagerhållning och brist på prioritering av läkemedel till små marknader.

Rapporten från PGEU utmynnar i ett antal rekommendationer:

1. Alla intressenter och myndigheter måste först se till patientens behov.
2. När man överväger åtgärder som pressar priser på läkemedel bör effekterna på leveranser och tillgänglighet beaktas.
3. Farmaceuter bör ges möjlighet att i samråd med förskrivaren och i linje med lokala riktlinjer erbjuda alternativ terapi.
4. Apoteken bör få information om leveransproblem så snart de uppträder, liksom orsak och duration. Grossister ska uppmanas att kommunicera när lager är små så att brister kan förutses.
5. Myndigheterna bör kunna kräva lagerhållning av vissa mediciner – ”place public service obligations on wholesalers”.

Slutligen inbjuder PGEU alla intressenter, myndigheter och EU-institutioner att arbeta tillsammans för att förbättra situationen.

RIVM

RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, The Netherlands National Institute for Public Health and the Environment), ett holländskt forskningsinstitut, har genomfört ett forskningsprojekt om bristsituationer. Ännu finns endast en rapport från studien tillgänglig på holländska men studien har presenterats vid OMCL:s (Official Medicines Control Laboratories) årsmöte sommaren 2013. Ett kort referat av presentationen följer nedan:

RIVM konstaterar att brister på läkemedel är ett globalt problem som ökar. Orsaken är multifaktoriell och komplex och kan härledas till bland annat GMP-problem, regulatoriska krav, globala ekonomiska faktorer, pris och rabatter, produktdefekter, naturkatastrofer, problem med hjälpämnen och förändrad efterfrågan.

Bristsituationer är inte nödvändigtvis ett hot mot folkhälsan utan beror på vilken produkt det gäller, sjukdomen/sjukdomarna som ska behandlas, patientpopulationens och alternativens karakteristika.

Man vill utveckla en modell för utvärdering av effekterna av bristsituationer och ta fram verktyg för beslutsstöd till myndigheterna. Modellen innehåller 3 steg:

1. Värdering av konsekvenserna av bristsituationen baserat på karaktäristika för patientpopulationen och läkemedlet det gäller
2. Värdering av konsekvenserna baserat på bristsituationens karaktäristika
3. Värdering av tillgängliga alternativa läkemedel

Varje steg bedöms utifrån låg, måttlig alternativt hög påverkan och en sammanfattande värdering görs med samma värderingssteg. Ett exempel ges: Anapen, en auto-injektor med adrenalin som används vid allvarliga allergiska reaktioner. En bristsituation kan leda till mycket allvarliga konsekvenser för patienterna.

Modellen ska ge stöd för beslutsprocesser för myndigheterna. Ska man agera eller inte på bristsituationen? Finns behov att lagra specifika produkter? Modellen kan användas för att värdera om en det finns en hög risk för att en brist uppstår på ett nyintroducerat läkemedel och om en brist innebär stor påverkan på patienten. Modellen kan även användas för att utvärdera effekten av subvention (exempelvis om subventionen dras in för läkemedel A ökar behovet av läkemedel B). Vid förväntad hög påverkan av en brist är det särskilt viktigt med tidig information om problem i tillverkningskedjan.

Restnoteringar ur ett beredskapsperspektiv

Den 28 oktober 2013 anordnade Myndigheten för samhällstjänst och beredskap (MSB) i samarbete med Socialstyrelsen ett seminarium om kontinuitetshandling i vård och omsorg. Ett föredrag sammanfattade ett pågående projektsamarbete mellan MSB och Västra Götalandsregionen med inriktning på strategisk planering av lokal läkemedelsförsörjning och hantering på enskilda sjukhus i händelse av allvarliga verksamhetsstörningar. Där framkom det att fenomenet restnoteringar berörs även i en annan nutida statlig utredning; *Betänkande*

av utredningen *Åtgärder vid allvarliga krissituationer* (SOU 2013:54) ([ref. 13](#)) där kopplingar görs till att det råder en ökad sårbarhet för patienter när det gäller läkemedelsförsörjning inom landstingen i Sverige. Enligt *Socialstyrelsens risk- och sårbarhetsanalys för 2012* ([ref. 14](#)) (november 2012) innebär den omreglerade apoteksmarknaden en förskjutning av ansvar från stat till landsting och nya modeller för sjukhusens läkemedelsförsörjning, ofta med minskade lager av läkemedel på sjukhus, på apotek och hos grossister, vilket kan leda till ökad sårbarhet för patienter. Utredningen kan konstatera att det i lagstiftningen saknas krav om specifika lagernivåer vilket kan leda till att restnoteringar av läkemedel uppstår i högre grad än tidigare. Ingen av de nuvarande apoteksaktörerna har något reglerat ansvar för beredskapsuppgifter motsvarande det som Apoteket AB tidigare hade.

5. Pågående aktiviteter

5.1. EU-nivå

Som en del i uppföljningen av EMA:s anordnade workshop angående restnoteringar i september 2012 inbjöd EMA till en ny workshop ([ref. 15](#)) i oktober 2013 på samma tema och med samma typ av aktörer. Syftet var dels att öka medvetenheten om konsekvenser vid restnoteringar, dels att stimulera tillverkningsindustrin att själva komma med förbättringsförslag och förebyggande åtgärder till säkrare obruten kedja mellan råvara och tillgänglighet av läkemedel till konsumerande patient.

Representanter från frivilliga medlemsstater (Frankrike, Italien, Luxemburg, Nederländerna, Polen, Spanien och Storbritannien) har under året som gått, tillsammans med EMA och CHMP, tagit fram underlag till tre dokument som via godkännande av CHMP, GMP/GDP Inspectors Working Group och HMA planeras publiceras på EMA:s webbplats i december 2013.

- *Criteria for classification of critical medicinal products* ([ref. 16](#))
- *Decision tree on escalation from national to European level* ([ref. 17](#))
- *Communication on medicinal product supply and recalls of medicines* ([ref. 2](#))

De två första dokumenten ska användas både av EMA och på nationell nivå av medlemsstaterna. Det första dokumentet innehåller en EU-gemensam definition på kritiskt läkemedel och villkor för hantering av sådant i restsituationer, då en definition och samsyn saknas idag. HMA gav EMA i uppdrag att ta fram beslutskriterier (se det andra dokumentet) som hjälp när en medlemsstat ska ta ställning till om en restnotering eller dylikt i en stat måste lyftas upp och kommuniceras till EU-nivå eller inte.

Det tredje dokumentet belyser hur indragningar av läkemedel från marknaden kan leda till restnoteringar. Syftet är att synliggöra alla indragningar och alla kort- och långvariga restnoteringar för alla humana läkemedel som godkänts via den centrala proceduren (CAP) i en publik katalog. Katalogen som publicerades den 4 november 2013 på EMA:s webbplats ([ref. 18](#)) innehåller bara rekommendationer om restnoteringar godkända på CHMP-nivå och

om resten (eller risk för rest) involverar mer än en medlemsstat. All kommunikation och val av tidpunkt från EMA är viktig (nya och mer flexibla kommunikationsverktyg ska tas/har tagits fram) och kommer att hållas på "high-level", för att kunna anpassas till respektive medlemsstats eget behov. Till exempel kommer en "core" dear-health-care-professional (DHCP) letter (informationsbrev till hälso- och sjukvården) att godkännas och kommuniceras av CHMP/PRAC (EMA:s rådgivande säkerhets- och riskbedömningsinstans) för varje speciellt tillfälle, och får sedan anpassas nationellt. Information om en restsituation publiceras först av EMA efter det att ett nationellt anpassat DHCP har skickats ut i minst ett av de berörda länderna. EMA:s strävan är också att kommunicera relevant restnoteringsinformation direkt till tänkbara berörda patient- och konsumentorganisationer. Berörd MAH kommer att bli ansvarig för att förse EMA med korrekt, uppdaterad och snabb information om status (potential, ongoing eller resolved) så att katalogen på EMA:s webbplats innehåller tillförlitlig information och delvis kan ersätta nuvarande pressmeddelanden och "Q&A" (frågor & svar). EMA kommer även att publicera information om indragningar: Allvarlighetsgrad klass I (det vill säga användning av läkemedlet kan vara livshotande eller ge allvarlig skada), II (användning kan orsaka sjukdom eller felbehandling, utan att vara livshotande) och III (användning medför ingen påtaglig hälsorisk). Produkten dras in av annan orsak enligt Rapid Alert System (RAS-klass). För både restnoteringar och indragningar kommer således både orsak, berörda medlemsstater och kommunikation till vården och patienter att presenteras i EMA:s nya publika katalog.

Följande exempel på siffror från EMA visar på frekvensen av antalet restsituationer perioden 1 januari-15 oktober 2013:

- 17 rapporter om läkemedel med kvalitets- eller produktionsrelaterade orsaker som kan leda till restsituationer i fler än en medlemsstat
- 15 fall där förebyggande regulatoriska åtgärder angående risk/nytta har förhindrat uppkomna restsituationer
- 2 fall av totalt slut på produkt

5.2. Läkemedelsverkets insamlade data

Sammanställning av information kring anmälda restnoteringar

Prospektiv insamling

Som en del av regeringsuppdraget genomförde Läkemedelsverket en strukturerad insamling av information kring anmälda restsituationer. Insamlingen skedde från den 31 juli 2013 till den 31 oktober 2013, genom att innehavaren till godkännande för försäljning för det aktuella läkemedlet svarade på frågorna i en blankett (bilaga 1). Både uppkomna restsituationer och situationer då det föreligger risk för restnotering har inkluderats i insamlingen.

Blanketten för insamling av information har den 25 juni 2013 godkänts av Näringslivets Regelnämnd. Insamlingen har resulterat i 12 svar. Deltagande är frivilligt från MAH:s sida och en MAH har nekat deltagande i denna informationsinsamling vid en restsituation. Denna situation ingår inte i de totalt 12 bedömda fallen.

Retrospektiv genomgång

En retrospektiv genomgång av företagens anmälningar i Läkemedelsverkets diarium som rör

restsituationer har genomförts. Genomgången omfattar anmälningar enligt branschpraxis som inkommit till myndigheten från och med den 1 januari 2012 till och med den 30 juli 2013. Sammanställningen av data har gjorts av Läkemedelsverket, ur uppgifter som finns i ärendena, med hjälp av samma blankett som används för det prospektiva insamlandet. Då ärendena i många fall inte innehåller all önskad information, samt att restsituationerna i vissa fall är pågående och i andra fall avslutade, kan det vara svårt att dra långtgående slutsatser från materialet. Företagen har inte tillfrågats om kompletterande information i den retrospektiva genomgången.

Resultat

Den prospektiva insamlingen resulterade i 12 blankettsvar. Av dessa bedömdes 8 vara unika och av de unika bedömdes 3 vara kritiska. Den retrospektiva genomgången innefattade totalt 97 restsituationer. Av dessa bedömdes 65 vara unika och av de unika bedömdes 20 vara kritiska. I genomsnitt var längden på restsituationerna cirka 3 månader för både de prospektiva och de retrospektiva.

<i>Restens längd</i>	<i>Prospektiv</i>	<i>Retrospektiv</i>
≤ 1 månad	6	31
> 1 månad och ≤ 3 månader	1	29
> 3 månader och ≤ 6 månader	0	15
> 6 månader	2	9
Okänt	3	13
Totalt	12	97

De 97 retrospektiva restsituationerna kunde grupperas i 66 enskilda händelser. Två rester som anmälts i den prospektiva insamlingen berör en händelse som redan finns noterad i den retrospektiva genomgången. En händelse innefattar då restsituationer som bedöms ha samma orsak, till exempel en rest av två olika styrkor uppkommer på grund av samma kvalitetsproblem i tillverkningen, att en rest uppkommer på grund av rest på ett annat läkemedel eller att en rest återkommer. Av de genomgångna restsituationerna, gällde ett (1) ett veterinärmedicinskt läkemedel, övriga gällde humanläkemedel.

I den retrospektiva genomgången anges orsaken till restsituationerna baserat på den information som var angiven i ärendet. Vid genomgången var det i vissa fall svårt att kategorisera orsaken enligt avgränsningarna i blanketten. I denna analys har därför kvalitetsrelaterade orsaker (kvalitetsdefekter, brist på aktiv substans (API) och ändring av produktionsprocessen) slagits samman, likaså har logistikrelaterade orsaker (oväntad efterfrågan, felbedömning i produktionsplanering samt transportskadorna) sammanslagits.

Orsak	Prospektiv	Retrospektiv
Kvalitetsdefekter		
Brist på aktiv substans	7	39
Ändring av produktionsprocessen		
Oväntad efterfrågan		
Felbedömning i produktionsplanering	3	26
Transportskador		
Planerad indragning	0	0
Övriga orsaker eller okänd orsak	2	32
Totalt	12	97

Restsituationernas fördelning över den genomgånga perioden anges i tabellen nedan. Datum då restsituationen anmäldes till Läkemedelsverket används för indelning. Detta beror på att datum när restsituationen inträffande inte är angivet tillräckligt noggrant för att tillåta en analys.

Tidsperiod	Prospektiv	Retrospektiv
2012-01-01 – 2012-06-30		28
2012-07-01 – 2012-12-31		27
2013-01-01 – 2013-06-30		40
2013-07-01 – 2013-07-30		2
2013-07-31 – 2013-10-31	12	
Totalt	12	97
Restsituationer/mån	4,0	5,1

Den prospektiva insamlingen visar att vid 2 av 12 tillfällen har Läkemedelsverket gjort extra åtgärder för att undvika eller mildra effekten eller längden på en restsituation. Enligt den retrospektiva genomgången skedde detta vid 13 av 97 tillfällen. Dessa åtgärder innefattar till exempel information till förskrivare att licens kan sökas för ett alternativt läkemedel,

godkännande av dispens att sälja ett restnoterat läkemedel i en utländsk förpackning, skyndsamt hantering av ändringsansökan och att bedöma om alternativa läkemedel kan rekommenderas istället. Dessa åtgärder är utöver vad som sker enligt myndighetens normala rutiner.

I 11 av 12 fall i den prospektiva insamlingen hade MAH utfört antingen mildrande, korrigerande eller förebyggande åtgärder till följd av restsituationen. Dessa åtgärder innefattar till exempel flytt av produktion, prioritering av svenska marknaden, ökat säkerhetslager av aktiv substans eller att bevaka lagersituationen vid risk för rest. Ingen sammanställning kan göras av det retrospektiva materialet eftersom informationen inte är insamlad på ett strukturerat sätt och mycket data saknas.

Analys

Slutsatser från det insamlade materialet bör dras med försiktighet. Den prospektiva insamlingen baseras på antaganden från MAH. Den retrospektiva genomgången innehåller i vissa fall inte all information eftersom den inte insamlades på samma strukturerade sätt. Det är inte möjligt att från det befintliga insamlade materialet dra slutsatser om vilka produkttyper eller vilka MAH som är över- eller underrepresenterade.

Vi kan dock se att antalet restnoteringar från den prospektiva insamlingen (4,0 per månad) ligger i paritet med vad som sågs i den retrospektiva genomgången (5,1 per månad). Om skillnaden beror på slump eller om den är systematisk kan bara besvaras med fortsatt faktainsamlande och med större material.

Den största delen av orsakerna angivna för samtliga restsituationer är kvalitetsrelaterade. I den retrospektiva genomgången saknas en tydlig orsaksangivelse oftare varför övriga och okänd orsak här utgör en större andel. Den prospektiva insamlingen har skett strukturerat, i dialog med MAH, varför orsaksangivelsen blir tydligare. Längd på restsituationerna var i medeltal cirka 3 månader. Medeltalen skilde inte mycket åt mellan retrospektiv och prospektiv insamling av data. Däremot finns skillnader mellan prospektiv insamling och retrospektiv genomgång avseende fördelningen av restsituationernas längd. Eventuellt beror skillnaden på att den prospektiva insamlingen baseras på antaganden och restsituationens längd uppges till det bästa planerade scenariot. Den prospektiva insamlingen tyngs dock av en (1) restsituation som beräknas bli mycket lång.

Konsumentundersökning

Av de 36 frågor i konsumentundersökningen som rörde restnoteringar var frågeställaren i en majoritet av fallen (26 frågor) en privatperson. Frågor kom även från hälso- och sjukvården samt från läkemedelsföretag.

En tredjedel av frågorna handlade om läkemedel tillhörande ATC-kod C, hjärta och kretslopp.

Exempel på vanligt förekommande frågeställningar är:

- Är läkemedel x restnoterat?
- När kommer läkemedel x tillbaka?
- Vad kan man använda istället för läkemedel x?
- Finns det alternativ till läkemedel x som kan fås på licens?

Frågor om restnoteringar varierar mycket över tiden och beror på vilka bristsituationer som är aktuella just dessa veckor. Därför kan resultaten från dessa mätningar endast ge en ögonblicksbild över frågor som inkom till myndigheten under de aktuella mätperioderna.

Initiativet med att följa frågor inkomna via enheten för Medicinsk information är ett samarbete mellan Läkemedelsverkets enheter Medicinsk information och Läkemedelsanvändning. Mätningarna kommer att fortlöpa med fyra mätveckor per år, vilket på sikt kan ge en ökad information i denna fråga.

5.3. Enkät och remiss till samverkans- och samrådsparter

Enkät

Som ett led i uppdragets kartläggning av synen på restnoteringar bland aktörer inom läkemedelshanteringen i Sverige formulerades fyra frågeställningar. Uppdragets samverkansparter ombads i oktober månad att ge sina viktigaste synpunkter via ett enkätförfarande. Av 7 aktörer inkom 6 med svar. Samverkansparterna ombads besvara följande frågor:

- Vad restnoteringar beror på (till exempel hur bra koll har respektive aktör på sin del/helheten i hanteringskedjan av läkemedel vid restnotering, egen statistik, nationellt/EU/globalt ursprung till orsak, kostnader, kommunikation)
- Förslag på hur restnoteringar kan minska (till exempel behov av tydliga definitioner, ansvar, åtgärdsprogram, samarbete, rapporteringskyldighet, patientsäkerhet)
- Hur konsekvenserna kan mildras när en restnotering ändå uppstår (till exempel konsekvenser på olika nivåer, kommunikation, behov av IT-verktyg)
- Vad anser ni att aktörer ska lösa själva (och hur) och tycker ni att något eventuellt behöver regleras och i så fall vad/hur
- Övriga kommentarer

Sammanställning av inkomna svar på frågor

Svaren sprider mellan samverkansparterna.

Vad restnoteringar beror på

TLV ser orsaken främst i bristande planering och kommunikation mellan marknadens aktörer, men även i expeditiönsstödet hos apoteken. LIF ser främsta orsaken till brist bland sina medlemmar i svårigheter att få tag på råvaror och förpackningsmaterial till tillverkningen av läkemedlet. Sveriges Apoteksförening ser orsaker i hela den svenska distributions- och generikamodellen. Läkemedelshandlarna ser brister hos sina medlemmar främst i svårigheter att köpa in originalläkemedlet på de nationella marknaderna i Europa. LDF ser orsaker i tillverkningsledet, men även att originaleverantör inte hinner anpassa sig till förändringar i tillgång på parallellimporterat läkemedel.

Förslag på hur restnoteringar kan minska

TLV föreslår att avtal och relationer mellan partihandlare och leverantörernas kvalitetssäkras, samt att apoteken bör utveckla expeditjonsstödet. LIF föreslår att underlätta för företag att ha samnordiska förpackningar samt att det fortsatta svenska arbetet skall fokusera på den globala utvecklingen. Sveriges Apoteksförening föreslår att apoteken får ett större ansvar i läkemedelskedjan genom att kunna sluta avtal direkt med läkemedelsbolag kring lagerhållning och leveranser samt att förändra generikamodellen. LDF föreslår ökad transparens i varuflödeskedjan och förändringar i generikamodellen.

Hur konsekvenserna kan mildras när en restnotering ändå uppstår

Flera samverkansparter föreslår en samlad informationskanal kring rester. Läkemedelshandlarna föreslår möjligheter till tillfälliga prisjusteringar för att underlätta import med kort varsel. LDF efterfrågar korrekt leveransdatum för nästkommande leverans, samt tillgänglighets stöd för apotek över kedjegränserna.

Vad anser ni att aktörer ska lösa själva (och hur) och tycker ni att något eventuellt behöver regleras och i så fall vad/hur

TLV avser reglera att leverantörer gör ett aktivt ställningstagande till att få leverera periodens vara. LIF önskar en nationell samordningsresurs för nationell koordinering vid restsituationer. Sveriges Apoteksförening är tveksamma till ytterligare reglering, men önskar att apotek själva ges möjlighet att styra inköp efter efterfrågan och försäljning. Läkemedelshandlarna önskar att parallellimportörer även fortsättningsvis undantas från tillhandahållsskyldigheten. LDF anser att apoteken bör hålla större lager för att minska de brister som uppstår i distributionsledet.

Flera samverkansparter har även ”Övriga kommentarer”. Ett längre sammandrag av inkomna enkätsvar finns listade i bilaga 2.

Remiss

Ett utkast av denna rapport skickades på remiss till samverkansparterna.

Flertalet av remissvaren berör definitionen på en restsituation och därigenom avgränsningen som gjorts i rapporten. Flera svar tar sin utgångspunkt i att Läkemedelsverket i rapporten föreslår införandet av ett arbetssätt liknande den norska modellen.

Flera samverkansparter diskuterar även den svenska läkemedelsmarknaden, speciellt med utgångspunkt från generiskt utbyte och systemet med periodens vara.

En ytterligare aspekt som belyses är att flertalet av de restsituationer som patienter upplever uppkommer då apoteket inte håller en vara i lager.

- TLV anser att periodens vara inte omfattas om det inte är en kritisk rest.
- FGL föreslår att det fortsatta arbetet med rester inte ska omfatta utbytbara läkemedel då dessa inte kan vara unika eller kritiska.
- FGL påpekar också att systemet med periodens vara baseras på att vissa utvalda leverantörer tillhandahåller periodens vara. Det är då olämpligt att kräva att en leverantör som inte har periodens vara ska anmäla eventuell brist. Att denna vara inte ska levereras är själva poängen med systemet. FGL noterar även det märkliga i att en

enskild leverantör ska meddela tillgänglighet till en myndighet (TLV), samt eventuell brist till en annan myndighet (Läkemedelsverket). En liknande situation råder för läkemedel som upphandlas för slutenvården. Sveriges Apoteksförening noterar att definitionen som används i rapporten exkluderar restsituationer som uppkommer i grossistledet.

- Läkemedelshandlarna anser att enbart kritiska rester ska inkluderas i det fortsatta arbetet varför parallellimporterade läkemedel ska exkluderas.
- LDF anser att rapporten ger en korrekt beskrivning av restorderproblematiken.
- LIF noterar att det tidigare förfarandet att läkemedelsindustrin enbart anmäler kritiska bristsituationer till Läkemedelsverket beror på att det tidigare varit tydligt uttalat från myndighetens sida. Vidare föreslår LIF att alla rester då MAH inte kan leverera till den svenska marknaden ska anmälas oavsett om de är kritiska eller inte. Dock bör rester uppkomna i grossistledet exkluderas då dessa är så korta att resten normalt är löst innan MAH har hunnit agera.

LIF kommenterar att det kan finnas situationer då även en leverantör som för en viss period inte står för periodens vara ska anmäla rest av en produkt inom det generiska utbytet eftersom denna leverantör kan behöva bidra då en leverantör av periodens vara inte kan fullfölja sina åtaganden att leverera perioden ut. LIF anser även att parallellimportörer bör ställas under kravet om att anmäla restsituationer, då parallellimport står för en betydande del av volymen i vissa produktgrupper och original-MAH inte kan ligga i beredskap om en parallellimporterad produkt ”restar”. Ett system bör skilja på unika produkter där en enskild leverantör har ansvaret och de produkter där det bör föreligga ett delat ansvar för produktförsörjningen. LIF påpekar också att nuvarande system inte medger att läkemedel omfördelas mellan apotek.

6. Möjliga lösningar ur ett juridiskt perspektiv

Nedan följer en uppräknings av strategier för att försöka komma till rätta med problemen med bristsituationer, samt en diskussion om vilka juridiska och principiella aspekter som bör uppmärksammas avseende dessa strategier. Vilket behov som sedan finns av åtgärderna diskuteras istället i avsnitt 7 och 8.

Ett uttryckligt reglerat samordningsansvar för restnoteringar

Branschpraxis är ett frivilligt egenåtgärdssystem. Läkemedelsverket kan inte förelägga ett misskötande företag att fullgöra sina skyldigheter enligt branschpraxis att anmäla kritiska restnoteringar till Läkemedelsverket eller informera apotek och vården. För att Läkemedelsverket ska kunna besluta om sådana förelägganden krävs att praxis kodifieras till bindande regler i läkemedelslagstiftningen. En sådan kodifiering skulle dock inte åstadkomma någon samordning av informationen om bristsituationer eftersom endast vissa restnoteringar anmäls till verket. För detta ändamål krävs en skyldighet i läkemedelslagstiftningen att anmäla *samtliga* restnoteringar. I den utsträckning Läkemedelsverket genom tillsynen kan förtydliga och förverkliga att samtliga restnoteringar anmäls i förfarandet för 8 f eller j §§, se nedan, kan dock behovet av en sådan separat anmälningsskyldighet för just restnoteringar

anses obehövlig. Det bör dock uppmärksammas att Läkemedelsverket med stöd av dessa bestämmelser knappast kan kräva meddelanden om restnoteringar som endast befaras men inte förväntas.

Det finns alltså idag ingen uttrycklig reglering i läkemedelslagstiftningen enligt vilken Läkemedelsverket ska ta emot anmälningar om restnoteringar eller agera på det ena eller andra sättet med anledning av dem. Läkemedelsverkets agerande baseras istället på allmänna formuleringar om information inom myndighetens område enligt instruktionen för myndigheten, och agerandet består i ad hoc-lösningar i samarbete med inblandade aktörer. Som framgått kan sådana lösningar vara att informera vården och apoteken som då kan försöka efterfråga alternativ. En annan lösning kan vara att på ansökan av det aktuella företaget medge dispenser, eller att på ansökan av apotek bevilja licens för andra produkter.

Det finns dock bestämmelser i läkemedelslagstiftningen som skulle kunna tillämpas annorlunda än vad som görs idag och utgöra en grund för anmälningsskyldighet om restnoteringar. Enligt bestämmelserna i 8 f § läkemedelslagen ska MAH minst två månader i förväg meddela Läkemedelsverket om försäljningen av ett läkemedel i Sverige upphör tillfälligt eller permanent och också informera om när det börjar säljas, det vill säga såväl första gången som efter tillfälligt uppehåll. Även orsaken till att försäljningen upphör ska anges. Bestämmelserna är ett införlivande av de så kallade "sunset clause"-reglerna i artikel 23a och 24 i direktiv 2001/83/EG och varken av direktivet eller förarbetena framgår att syftet med informationsskyldigheten skulle vara något annat än bara att möjliggöra för Läkemedelsverket att fullgöra sin skyldighet enligt dessa regler att besluta att godkännandet för försäljning ska upphöra att gälla för läkemedel som under tre år inte faktiskt säljs i landet. Jämför även regleringen i 8 j § om omedelbar meddelandeskyldighet om åtgärd för att inte längre tillhandahålla läkemedlet, en reglering som tillkommit av säkerhetsövervakningsskäl.

Även om syftet med informationsskyldigheten i 8 f § och 8 j § läkemedelslagen inte är att läkemedelsföretaget ska anmäla just restnoteringar för att Läkemedelsverket ska kunna informera företagets kunder och konkurrenter om situationen så öppnas i praktiken den möjligheten för Läkemedelsverket eftersom alla uppgifter om försäljningsuppehåll enligt bestämmelsernas ordalydelse ska komma till verkets kännedom oavsett orsaken till uppehållet. Att, eller på vilket sätt, Läkemedelsverket ska informera om restsituationen är dock inte reglerat, men Läkemedelsverket skulle utifrån en tolkning av ett allmänt informationsansvar redan idag kunna göra som i Norge och samlat publicera alla tillgängliga uppgifter om leveransproblem på myndighetens hemsida tillsammans med råd om alternativa produkter.

En sådan samordnande roll för en central aktör, i detta fall Läkemedelsverket, är en tänkbar strategi för att försöka minska effekterna av en uppkommen bristsituation. För att samordningen ska fungera väl och informationen till allmänheten ska bli användbar är det förstås fördelaktigt om samtliga uppgifter om bristsituationer inkommer till den samordnande myndigheten. Men även om meddelandeskyldigheten i 8 f och 8 j §§ teoretiskt sett skulle kunna tänkas täcka in alla uppkomna och förväntade restnoteringar, så framgår det av branschpraxis att läkemedelsföretagen inte tolkar bestämmelserna så att de är skyldiga att anmäla restnoteringar inom ramen för 8 f och 8 j §§. Enligt branschpraxis ska de istället endast anmäla så kallade kritiska restnoteringar till Läkemedelsverket och det görs dessutom

inte inom ramen för 8 f § eller 8 j §. Övriga restnoteringar ska enligt branschpraxis företaget informera apoteken och vården om direkt utan att meddela Läkemedelsverket.

Det bör här poängteras att ingen skugga bör falla över läkemedelsföretagen för att de inte anmäler restnoteringar inom ramen för 8 f § läkemedelslagen. Eftersom syftet med meddelandeskyldigheten enligt 8 f § är att Läkemedelsverket ska kunna avregistrera läkemedel som inte sålts under tre år, är det lätt att uppfatta regeln så att man inte behöver anmäla oavsiktliga avbrott i leveranserna där man kan se att produkten kommer vara slut på lager endast en kortare tid. Läkemedelsverket har också i sin allmänna information om ”sunset clause”-reglerna förmedlat just denna hållning att det är först när det visar sig att produkten är slut på lager en längre tid som det är nödvändigt att anmäla försäljningsavbrottet enligt 8 f § läkemedelslagen. Men denna hållning skulle utan vidare kunna ändras och Läkemedelsverket skulle genom information och tillsyn kunna åstadkomma att samtliga restnoteringar anmäls enligt 8 f § eller 8 j §, eftersom bestämmelsernas ordalydelse ger utrymme att kräva in meddelanden om samtliga försäljningsuppehåll oavsett orsak.

Om en hypotetisk utgångspunkt tas i att alla uppgifter som behövs för att Läkemedelsverket ska skapa en hemsida enligt norsk modell har inkommit genom 8 f eller 8 j §§ så talar emellertid redan det förhållandet att uppgifterna då kommer att användas för ett annat ändamål än det som är avsikten med bestämmelserna för att detta användande och denna informationsverksamhet uttryckligen bör författningsregleras särskilt. En systematisk hantering för detta nya ändamål kräver också mer resurser än vad som nu finns tillgängligt.

Ett ännu starkare skäl för ett uttryckligt författningsstöd för den samordnande roll som nu diskuteras är dock att de aktuella uppgifterna om försäljningsplaner och -status är något av ett typexempel på ett sådant affärs- och driftsförhållande för vilket sekretess gäller enligt 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen, OSL. I de fall uppgifterna lämnats till Läkemedelsverket enligt branschpraxis i en anmälan om kritisk restnotering så framgår det av branschpraxis att företaget har en dialog med verket och det förutses att verket i vissa fall går ut med informationen på sin hemsida, varför uppgifterna kan lämnas ut med stöd av den sekretessbrytande samtyckesregeln i 12 kap. 2 § OSL. I vissa fall skulle sannolikt uppgifterna anses kunna publiceras även utan samtycke med stöd av generalklausulen i 10 kap. 27 § OSL. Men det är knappast uppenbart att allmänintresset av utlämnande överväger intresset av affärssekretess i samtliga fall där publicering enligt en norsk modell skulle bli aktuellt. Intresseavvägningen bör lämpligen bli föremål för närmare politiska överväganden innan en sådan systematisk och komplett hantering förverkligas. Om det införs en författningsreglerad skyldighet för Läkemedelsverket att publicera uppgifter om leveransproblem enligt norsk modell så kan publiceringen ske enligt regeln i 10 kap. 2 § OSL om utlämnande som är nödvändigt för att fullgöra verksamhet och sekretessbedömningen blir då av endast summarisk karaktär. Notera för övrigt att p. 33 i bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen rimligen inte är tillämplig eftersom det inte är frågan om produktsäkerhet.

Krav på mindre sårbar tillverkning

Hur omfattande en samordnande roll enligt ovan än görs så kommer den endast att handla om att minska effekterna av uppkomna bristsituationer, inte om att förebygga uppkomsten av nya. En tänkbar strategi för att försöka undvika att restnoteringar på grund av

produktionsstörningar överhuvudtaget uppstår är att införa nya krav i tillverkningsregelverket om att tillverkningen inte får vara sårbar, till exempel att tillverkaren inte ska ha för få substansleverantörer. Även om uttrycket ”minst” i artikel 41 och 46 i direktiv 2001/83/EG öppnar upp möjligheten för Sverige att ha nationella särkrav på läkemedelstillverkare är det knappast en realistisk idé att införa sådana. I samband med godkännandeprocessen av ett läkemedel kan läkemedelsmyndigheterna ställa frågor kring hur robusthet kan säkerställas med avseende på ”flaskhalsar” vid läkemedelstillverkning. Om kraven på minskad sårbarhet anses motiverade bör Sverige istället verka för att de införs i direktivet. Ett alternativ är att verka för att skrivningar om minskad sårbarhet tas in i Kommissionens riktlinjer om god tillverkningssed, vilket skulle kunna få genomslag i tolkningen och tillämpningen av kravet på god tillverkningssed i 15 § läkemedelslagen.

Innebörden av sådana krav på tillverkningen och deras förhållande till andra regler i läkemedelslagstiftningen kan dock diskuteras principiellt. Om för enkelhetens skull tillverkaren i detta sammanhang ses som synonym med MAH, eftersom tillverkningen även när MAH inte utför den själv ändå ytterst i någon mening sker efter dennes anvisning, så följer det av reglerna i 8 f § att MAH när som helst kan välja att tillfälligt sluta sälja läkemedlet. MAH bör då logiskt sett även kunna välja i hur stor omfattning läkemedlet ska tillverkas. I de fall MAH/tillverkaren av affärsmässiga skäl inte vill organisera tillverkningen på det sätt som Läkemedelsverket anser följer av de hypotetiska kraven om minskad sårbarhet så skulle ett föreläggande om att inskräpa kraven i praktiken kunna betraktas som ett föreläggande att tillverka läkemedlet. I förarbetena till läkemedelslagen (prop. 1991/92:107 s. 94) uttalas att sådana förelägganden inte bör kunna komma ifråga. Ytterst kan MAH alltid begära att godkännandet ska upphöra att gälla, se 12 § andra stycket läkemedelslagen, och Läkemedelsverkets synpunkter däremot blir endast av vädjande karaktär eftersom läkemedelslagstiftningen, i motsats till vad som kanske ibland antas, inte innehåller någon skyldighet för Läkemedelsverket att tillgodose landets behov av läkemedel när de marknadsekonomiska krafterna inte räcker till.

Beslutsmöjligheter för Läkemedelsverket

Även om det inte finns någon regel enligt vilken Läkemedelsverket kan tvinga ett företag att sälja ett läkemedel så kan ändå aspekter om tryggad läkemedelsförsörjning tas i beaktande i andra ärenden. Dessa ärenden har redan nämnts, det vill säga licenser och märkningsdispenser. Men även denna reglering förutsätter att apoteken och företagen frivilligt ansöker om licenser och dispenser. Det torde dock vara möjligt för Läkemedelsverket att fatta beslut ex officio, i licensfallet som ett beslut direkt med stöd av 5 § tredje stycket läkemedelslagen istället för av LVFS 2008:1. Men det finns inte grund för att tvinga företagen att utnyttja de erhållna besluten eller att tvinga in ansökningar, tankar om att införa regler om sådant tvång bör ifrågasättas av samma principiella skäl som regler om minskad sårbarhet i tillverkningen enligt ovan.

Några korta ord kan sägas om regleringen av dispenser och licenser. När det är slut på svenska förpackningar men det går att tillhandahålla utländska av ett läkemedel som är godkänt i Sverige kan det bli aktuellt med dispens från regeln att läkemedel ska vara märkta och ha bipacksedlar på svenska, se 7, 15 och 28 §§ Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2005:11) om märkning och bipacksedlar för läkemedel. Så länge läkemedlet inte kan levereras i Sverige och det inte finns godkända generika eller andra läkemedel tillgängliga i

Sverige som kan tillgodose det medicinska behovet bör licens kunna medges till ett i Sverige icke godkänt generiskt eller annat läkemedel som kan tillgodose behovet, och som då förstås är tillgängligt, se 2 kap. 1 §, samt angående rikslicenser 3 kap. 3 §, Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2008:1) om tillstånd till försäljning av icke godkänt läkemedel (licensföreskrifter).

Avseende tänkbara bristsituationer som rör läkemedel som finns tillverkade men apoteken ändå inte kan beställa kan här kort kommenteras den beslutsbefogenhet Läkemedelsverket har enligt 7 kap. 3 § jämförd med 3 kap. 3 § 6 lagen om handel med läkemedel att förelägga den som bedriver partihandel med läkemedel att leverera de läkemedel som omfattas av tillståndet. Läkemedelsverket har ännu inte haft anledning att fatta något sådant beslut så den närmare innebörden av leveransskyldigheten är inte rättsligt prövad och kan anses relativt oklar. Förarbetsuttalandena i prop. 2008/09:145 159 f. som gör uttryckligt avsteg från en princip om fullsortiment ger dock intrycket att avsikten varit att skyldigheten endast ska omfatta de läkemedel företaget av affärsmässiga skäl valt att normalt leverera.

Omlokalisering av läkemedel inom apoteksledet

För att återgå till förslag på strategier som kräver författningsåtgärder så kan en omlokalisering av läkemedel som finns i lager någonstans bland landets apotek trots att det tagit slut från MAH/tillverkare/leverantör lindra effekterna av en restnotering. Åtgärder för att underlätta sådan omlokalisering, i form av service- samarbetskyldighet samt diverse IT-lösningar, diskuteras i Läkemedels- och apoteksutredningen, till exempel åtgärder som handlar om att apoteken ska vara anslutna till system där de får uppgift om vilka apotek som har läkemedlet i fråga. För att apotek ska kunna leverera läkemedel till varandra utan att inneha partihandelstillstånd torde det dock erfordras att lagstiftningen, som nu kräver partihandelstillstånd för leveranser till apotek, ändras. Lagstiftningen kräver i nuläget dessutom om en apoteksaktör även innehar ett partihandelstillstånd, att en leverans som görs till ett annat apotek avser läkemedel som hanteras inom ramen för partihandelsverksamheten, leveransen kan inte avse ett läkemedel som överförs till apoteksverksamheten.

Införa statligt ansvar för att trygga behovet av läkemedel

För rubricerat ändamål finns i huvudsak två möjligheter; myndighetsförvaltad godkännande ("Cyprus clause") samt någon form av lagring av läkemedel. Avseende det första hänvisas till prop. 2005/06:70 s. 157 om artikeln 126a i direktiv 2001/83/EG samt till artikel 7 i veterinärläkemedelsdirektivet 2001/82/EG. Avseende det andra hänvisas till SOU 2013:54 *Tillgång till läkemedel och sjukvårdsmateriel vid allvarliga händelser och kriser*, eftersom frågeställningarna är desamma även vid beredskapslagring för en eventuell restsituation.

7. Läkemedelsverkets analys

Eftersom det inte finns någon systematisk överblick över omfattningen av restnoteringar är det svårt att uttala sig om vilka åtgärder som kan anses nödvändiga. Läkemedelsverket presenterar därför nedan några utvalda åtgärder i stigande ordning utefter hur ingripande och resurskrävande de är till sin natur. Dessa förhållanden tenderar att gå hand i hand, men diskuteras kort för sig för varje åtgärd. Läkemedelsverket har valt att åskådliggöra och

benämna åtgärderna utefter angreppssätten i de nordiska länderna, jämför avsnitt 4.2 ovan. Åtgärderna kan givetvis kombineras med varandra.

7.1. Svenska modellen – frivillig samarbetslösning

En oförändrad hantering kan ses som det handlingsalternativ som kan kallas för en svensk modell och som står för frivilliga samarbetslösningar. Ett system där läkemedelsföretagen ser det som sitt eget ansvar att trygga landets behov av läkemedel måste ses som något positivt. Det bör hållas i minnet att tillgänglighetsfrågor i stor utsträckning handlar om att göra den nationella marknaden attraktiv med syfte att värna om god folk- och djurhälsa och, som LIF påpekat, är restsituationer i någon mening en naturlig del av läkemedelsförsörjningen. Det kan också anses vara helt adekvat och tillräckligt att endast kritiska restnoteringar anmäls till och kommuniceras via Läkemedelsverket, och att detta, samt kommunikationen av övriga restnoteringar till apotek och vården, säkerställs nöjaktigt på den frivilliga basis som råder idag.

Den svenska modellen kan också ge utrymme för åtgärden att Läkemedelsverket ges uppdraget att fortsatt och närmare inventera omfattningen av restnoteringar utöver vad som gjorts i detta uppdrag, vilket kan vara ett första steg för att underlätta valet av mer ingripande åtgärder.

Eftersom inga författningsändringar behövs för fortsatt beslutsfattande av Läkemedelsverket avseende dispenser, licenser och förelägganden, kan även dessa strategier som diskuterats i avsnitt 6 ovan anses inrymmas i vad som här kallas den svenska modellen.

7.2. Danska modellen – ekonomiska incitament

Av avsnitt 4.2 ovan framgår att den danska modellen handlar om prisreglering och förutsättningarna för företagen att agera inom ramen för denna. Såvitt Läkemedelsverket kan se motsvarar denna åtgärd principiellt sett för svensk del en reglering om förutsättningar för att ingå i förmånssystemet. TLV har i en lagrådsremiss redan föreslagit regelförändringar. Läkemedelsverket hänvisar till de överväganden som görs angående förändringar i förmånsregelverket avseende tillgänglighetsfrågor.

7.3. Norska modellen – publicering av lista

Som framgår av avsnitt 4.2 innebär den norska modellen i korthet att information om alla restsituationer, deras orsak och förväntade längd samt om alternativa produkter publiceras löpande på läkemedelsmyndighetens hemsida. Nedan analyseras och föreslås hur något liknande skulle kunna införas i Sverige.

Mot bakgrund av att tvåmånadersfristen i det norska systemet för anmälningar av restnoteringar överensstämmer med tvåmånadersfristen i 8 f § läkemedelslagen och Norge till följd av EES-avtalet har införlivat direktiv 2001/83/EG som 8 f § härstammar ifrån så kan det antas att man i Norge använder de uppgifter som anmäls enligt den norska motsvarigheten till 8 f § läkemedelslagen för det system för publicering av information om bristsituationer man

valt att införa. Eftersom de svenska läkemedelsföretagen på goda grunder idag inte tolkar 8 f § så att de är skyldiga att anmäla restnoteringar enligt bestämmelsen och trots att ordalydelsen av 8 f § inte undantar sådan skyldighet finns det anledning att i lagtexten förtydliga att meddelandeskyldigheten enligt 8 f § ska omfatta anmälningar om restnoteringar. Att precisera anmälningsskyldigheten om restnoteringar i 8 f § anser Läkemedelsverket vara en författningsmässigt enklare och bättre lösning än att ha en separat bestämmelse om anmälningsskyldighet om just restnoteringar. 8 j § tar sikte på situationen att läkemedel finns tillgängliga men det finns säkerhetsskäl att inte sälja dem, varför bestämmelsen inte bör vara utgångspunkt för en förtydligad anmälningsskyldighet om restnoteringar som ju avser situationen att läkemedlet inte finns tillgängligt.

Ett förslag på ett fjärde stycke i 8 f § är följande.

Orsaken till att försäljningen upphör ska också anges i ett meddelande enligt första stycket om att försäljningen av läkemedlet upphör tillfälligt eller permanent på den svenska marknaden som föranleds av att läkemedlet inte finns tillgängligt till följd av en bristsituation.

Som diskuterats närmare i avsnitt 6 ovan talar enligt Läkemedelsverkets mening legalitetsskäl och lämplighetsskäl för att även Läkemedelsverkets förmedlande av den information om restnoteringar som anmälts får ett uttryckligt författningsstöd. Följande förslag på en ny 8 k § i läkemedelslagen har utformats med bestämmelsen i 9 § om Läkemedelsverkets system för säkerhetsövervakning som förebild. I det föreslagna andra stycket erinras om det brytandet av affärssekretessen som publiceringen medför, se till exempel 8 kap. 7 § smittskyddslagen (2004:168) för en liknande bestämmelse.

Läkemedelsverket ska ansvara för ett system för hantering av information som avses 8 f § fjärde stycket. Systemet har till syfte att samla in, registrera, lagra och utvärdera uppgifter om bristsituationer samt att publicera relevant information om bristsituationerna och föreslå alternativ till de läkemedel som inte finns tillgängliga.

Publicering enligt första stycket ska ske utan hinder 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Det kan antas vara en relativt vanlig uppfattning att vården bör få tillgång till all objektiv information om restnoteringen och alternativa produkter som den behöver. Ur ett marknadsliberalt synsätt är detta dock inte en självklarhet. För det enskilda företaget finns ett naturligt affärsmässigt incitament att själv ha största möjliga kontroll över informationen om leveransproblemen för att undvika att tappa en marknadsandel till konkurrenterna. Att införa ett tvång att informationen måste anmälas för publicering och dessutom begränsa företagets möjligheter att styra kunderna till just företagets alternativa produkter kan ses som en relativt ingripande åtgärd. Att de flesta företag av goodwillsskäl själva förmedlar information om restnoteringar till kunderna förändrar inte denna teoretiska utgångspunkt.

Att företagen enligt branschpraxis redan idag lämnar viss information till kunderna får däremot betydelse vid bedömningen av hur stor förändring ett införande av en norsk modell i praktiken kommer att innebära. Som framgått av avsnitt 5.1 ovan har dessutom EMA för centralt godkända produkt börjat tillämpa ett liknande norskt system och det är mycket tänkbart att fler medlemsländer använder den norska modellen eftersom det i de harmoniserade "sunset clause"-reglerna finns potentialen att kräva in information om samtliga bristsituationer och många av medlemsländernas nationella sekretesslagstiftningar sannolikt

ger utrymme för en publicering av informationen. Det bör därför kunna förutspås att läkemedelsbranschen i Europa går mot tillämpningen av vad som här kallas den norska modellen.

Eftersom det idag inte finns någon uppföljning av hur väl varje företag följer branschpraxis och verkligen informerar sina kunder om icke kritiska restnoteringar kan det befaras att företagen gör relativt olika. Den norska modellen skulle därför inte bara fylla en funktion för apotekens och hälso- och sjukvårdens behov, utan även vara att föredra ur företagens synvinkel eftersom de kan vara säkrare på att alla gör lika. Den norska modellen kan alltså anses skapa tydligare, mer förutsägbara, transparenta och konkurrensneutrala spelregler för läkemedelsbranschen.

7.4. Finska modellen - beredskapslager

Även om den finska modellen, som innebär beredskapslagring av läkemedel inte bör anses som särskilt ingripande om marknadsmässig ersättning ges, så har den här placerats sist på grund av de samhällsresurser som krävs för kostnaderna för lagringen. För analys och överväganden hänvisar Läkemedelsverket till SOU 2013:54.

7.5. Övrigt

I avsnitt 6 har även nämnts åtgärderna att införa *krav på mindre sårbar tillverkning* samt reglering för att möjliggöra omflyttning av läkemedel inom apoteksledet. Dessa åtgärder har inte passats in i någon av modellerna utefter länder ovan men bör på grund av förhållandet till EU-rätten ses som de allra mest resurskrävande och har därför placerats sist.

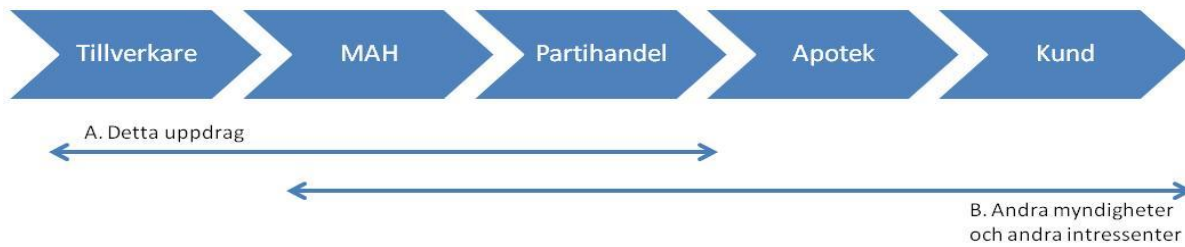
Om regler om *omlokalisering av läkemedel mellan apotek* går att genomföra så bedömer Läkemedelsverket att det kan vara ett viktigt bidrag i strävan att lindra effekterna av uppkomna restnoteringar. Verket förordar därför att denna åtgärd utreds och övervägs närmare.

Kraven på tillverkningen strider däremot mot den harmoniserade lagstiftningens nuvarande marknadsekonomiska fundament och är därför sannolikt inte tillräckligt realistiska för att övervägas närmare.

8. Läkemedelsverkets förslag

8.1. Fortsatt kunskapsinsamling av restnoteringars omfattning

Läkemedelsverkets uppdrag har haft fokus på läkemedelshanteringen från tillverkare fram till och med partihandel. Därmed har Läkemedelsverket exkluderat den läkemedelshandling som sker från och med apoteksledet, vilket exempelvis innebär att den så kallade 24-timmarsregeln inte har blivit belyst i detta arbete.



Läkemedelsverket bedömer att kunskapen om restnoteringars omfattning idag är för liten för att konstatera att den svenska modellen med frivilliga anmälningar avseende endast receptläkemedel utanför utbytessortimentet är otillräcklig. Läkemedelsverket anser, mot bakgrund av iakttagna trender, att omfattningen av restnoteringar bör följas och utredas vidare.

Läkemedelsverket föreslår därför att den strukturerade insamlingen av information kring restsituationer som påbörjats inom ramen för detta regeringsuppdrag fortsätter. Omfattningen av insamlingen är samtliga restsituationer då en MAH inte kan leverera läkemedel till mottagande partihandel. Även utbytbara läkemedel bör inkluderas i insamlingen. Dels underlättar informationen handläggningen av ärendet på myndigheten, dels ökar förståelsen för marknaden. Dessutom bidrar fortsatt faktainsamling och dialog med marknadens aktörer till att underlätta framtida beslutsfattande.

8.2. Anmälningsskyldighet med offentlig publicering bör utredas närmare

Ovanstående kartläggning och analys i denna rapport visar att något liknande den norska modellen bör kunna införas i Sverige. Läkemedelsverket anser att den norska modellen innebär transparens och är den åtgärd som det bör ligga närmast till hands att arbeta vidare med. Läkemedelsverket föreslår att en anmälningsskyldighet och samordnad publicering av restnoteringar utreds vidare. En anmälningsskyldighet för i första hand MAH skulle ge en god bild av fenomenets omfattning och därigenom åstadkomma en ökad transparens gentemot apotek, sjukvård och allmänhet. Den närmare utformningen av en sådan modell behöver utredas och diskuteras med inblandade aktörer.

En samordnad informationspunkt skulle underlätta apoteksaktörernas hantering av problemen vid en uppkommen restsituation, vilket enkätsvaret från Sveriges Apoteksförning visar. Även LIF har efterlyst en samlad informationspunkt, vilket talar för att även läkemedelsföretagen skulle välkomna de tydligare spelregler som den norska modellen innebär enligt analysavsnittet ovan.

Förslaget om att arbeta för en offentlig publicering av restnoteringar enligt ovan, ligger också väl i linje med vad man för närvarande arbetar med inom EU. Syftet är att synliggöra alla indragningar och alla kort- och långvariga restnoteringar för alla humana läkemedel som godkänts via den centrala proceduren (CAP) i en publik katalog. EMA:s strävan är också att tillsammans med medlemsstaterna, kommunicera relevant restnoteringsinformation direkt till tänkbara berörda patient- och konsumentorganisationer.

Diskussionen om restnoteringar brukar fokusera på receptläkemedel inom förmånen eftersom det endast är avseende dessa läkemedel som det finns en tillhandahållandeskyldighet och öppenvårdsapotekens situation blir prekär när denna deras skyldighet blir omöjlig att uppfylla vid brist på läkemedlet. Men det uppstår förstås även brister på rekvisitionsläkemedel, det vill säga läkemedel som inte lämnas ut till patient utan används i hälso- och sjukvården på sjukhus och andra vårdinrättningar. Ur samhällssynpunkt är dessa restsituationer givetvis också problematiska. Läkemedelsverket har utgått från att införandet av den norska modellen skulle vara av värde för vårdgivarna vid deras inköp, för landstingens del upphandling, av läkemedel, särskilt när vårdgivaren behöver hitta alternativ till en restnoterad ordinarie upphandlad produkt. SKL, som i detta sammanhang får antas ska representera vårdgivarna, har dock inte gett något svar i remissförfarandet i projektet. Angelägenheten av införandet av en norsk modell ur vårdgivarnas synvinkel har därför inte kunnat bekräftas. Innan en norsk modell införs bör vårdgivarnas synpunkter inhämtas för att fastställa det verkliga behovet av modellen. Vårdgivarna bör också kunna ge synpunkter på om det även avseende receptläkemedel utanför förmånen kan vara av värde att en samlad lista om restnoteringar blir tillgänglig för deras personal, det vill säga förskrivarna.

Några samverkansparter har i remissvaren framfört att den norska modellens funktion redan finns inbyggd i förmånsregleringen och att en särlösning därför behövs för läkemedel inom utbytessystemet. Läkemedelsverket håller med om att förhållandet mellan en samlad anmälningsskyldighet och informationsportal enligt norsk modell och förmånsregleringen behöver diskuteras närmare. Modellen med en anmälningsskyldighet av restnoteringar av samtliga läkemedel till Läkemedelsverket för en samlad informationsportal bör dock kunna bibehållas och en dubblerad anmälningsskyldighet undvikas om TLV kan hämta nödvändig information från Läkemedelsverket. Eftersom samma produkt ofta säljs både till konsument och till vårdgivare torde vidare vårdgivare vara intresserade av information om restnoteringar av produkter som är periodens vara oavsett att det finns mekanismer i förmånsregleringen om alternativa produkter inom periodens vara för att trygga försäljningen till konsument. Vårdgivare bör av samma skäl antas vara intresserade av uppgiften om tillgänglighet till ett läkemedel som för tillfället inte är periodens vara. Som LIF påpekat kan ett läkemedel som för tillfället inte är periodens vara ändå bli efterfrågat även som receptläkemedel i den situationen att det uppstår brist på alla alternativa produkter inom periodens vara.

Läkemedelsverket föreslår att en analys behöver göras över vilka systemstöd och resurser som den norska modellen skulle kräva om den infördes i Sverige. Utformningen behöver utredas närmare, särskilt vad gäller vilken typ av restnoteringar som listan ska omfatta och hur en publiceringslista kan hållas kontinuerligt uppdaterad.

Utöver huvudsyftet med den norska modellen, att underlätta för apoteken och vården, kan den förverkligade anmälningsskyldighet för samtliga restnoteringar som modellen kan innefatta också användas för fortsatt inventering och analys av problemets omfattning. Detta blir särskilt betydelsefullt om det visar sig att den ovan föreslagna fortsatta strukturerade insamlingen av information av restnoteringar, vilken måste ske på frivillig väg, inte ger tillfredsställande underlag.

9. Förkortningar

API	Active pharmaceutical ingredient
CAP	Centrally approved products (läkemedel som godkänts genom central EU-procedur)
CHMP	Committee for human medicinal products
DHCP	Dear Health Care Professional letter (informationsbrev till hälso- och sjukvården)
EC	Europeiska kommissionen
EES	Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (innefattar de 27 EU-länderna och tre utav de fyra Efta-länderna)
EMA	European Medicines Agency (Europeiska läkemedelsmyndigheten)
FDA	Food and Drug Administration
FGL	Föreningen för Generiska Läkemedel
GMP	Good Manufacturing Practice
Grossist	Läkemedelsgrossist är den som tar emot varan från tillverkaren och sedan levererar den ut till kund.
HMA	Heads of Medical Agencies (nätverk för cheferna för EMA:s nationella läkemedelsmyndigheter)
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering
LDF	Läkemedelsdistributörsföreningen
LIF	Läkemedelsindustriföreningen
LV	Läkemedelsverket
LVFS	Läkemedelsverkets författningssamling
MAH	Marketing Authorisation Holder (innehavare av godkännande för försäljning av läkemedel)
MSB	Myndigheten för samhällstjänst och beredskap
NPL	Nationellt Produktregister för Läkemedel (idag används NPL3)
OL	Originalleverantör
OMCL	Official Medicines Control Laboratories
PGEU	Pharmaceutical Group of European Union
PI	Parallellimport
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PV	Periodens vara
RAS	Rapid Alert System
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (The Netherlands National Institute for Public Health and the Environment)
SKL	Sveriges Kommuner och Landsting
SOU	Statens Offentliga Utredningar
TLV	Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket
VARA	Ett nationellt produkt- och artikelregister med alla läkemedel, samt de handelsvaror som ingår i läkemedelsförmånen. Administreras av Apotekens Service.

10. Referenser

1. Ändringsbeslut av *Regleringsbrev för 2013 (S2013/2702/FS) 1:3*
<http://www.esv.se/sv/Verktyg--stod/Statsliggaren/Regleringsbrev/?RBID=15126>
2. *Communication on medicinal product supply shortages and recalls of medicines*. To be published on EMA's webpage in February 2014.
3. *Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/GMP compliance problems*. 23 November 2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/11/WC500135113.pdf
4. *Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice compliance problems Implementation plan 2012-2015*. 23 November 2012.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500135114&mid=WC0b01ac058009a3dc
5. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/UCM372566.pdf>
6. *Pris, tillgång och service – fortsatt utveckling av läkemedels- och apoteksmarknaden (SOU 2012:75) 31 oktober 2012*. <http://www.regeringen.se/sb/d/15773/a/202565>
7. *Restnoterade läkemedel – vilket ansvar har de olika aktörerna på marknaden?*
<http://www.lif.se/Protokoll/Bifogade%20filer/f5454133-be9e-4160-a83e-ea2e42f6750c.pdf>
8. *God tillgänglighetssed*. <http://www.lif.se/default.aspx?id=48521&ptid=0>
9. Norska Läkemedelsmyndighetens webbplats.
http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/Legemiddelangel_og_avregistreringer/Sider/Mangelsituasjoner-2013.aspx
10. Finlands läkemedelsmyndighets webbplats. http://www.fimea.fi/obligatorisk_lagring
11. LIF:s medlemsundersökning om restnoteringar, publicerad 15 mars 2013.
<http://www.lif.se/default.aspx?id=87372>
12. ISPE:s rapport publicerad 13 juni 2012. <http://www.ispe.org/drug-shortages-initiative/press-release/multiple-root-causes>
13. Socialdepartementet. Betänkande av utredningen Åtgärder vid allvarliga krissituationer *SOU 2013:54. 21 augusti 2013*
<http://www.regeringen.se/sb/d/108/a/221594>
14. *Socialstyrelsens risk- och sårbarhetsanalys för 2012. 27 november 2012*.
<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2012/socialstyrelsensrisk-ochsårbarhetsanalys2012>
15. *Draft agenda – Workshop on product shortages due to manufacturing and quality problems: Developing a proactive approach to prevention*. 14 October 2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2013/10/WC500151808.pdf
16. *Criteria for classification of critical medicinal products*. To be published on EMA webpage in February 2014
17. *Decision tree on escalation from national to European level*. To be published on EMA webpage in February 2014

18. *EMA public catalogue of shortages*. Published 4 November 2013.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000376.jsp&mid=WC0b01ac05807477a6

11. Bilagor

- 11.1. **Läkemedelsverkets blankett för restnoteringar inom detta regeringsuppdrag år 2013**
- 11.2. **Enkät svar från samverkans- och samrådsparter**

Bilaga 1. Läkemedelsverkets blankett för restnoteringar inom detta regeringsuppdrag år 2013.

Information om en eller risk för en kritisk/unik restnotering avseende läkemedel för humant och veterinärt bruk i Sverige

Definitioner

Kritisk restsituation: Restsituationen innebär hälsorisk för patient om inte tillgången till läkemedlet säkras.

Unik restsituation: Restnoterat läkemedel som inte tillhör någon utbytesgrupp och bara kan ersättas av annat läkemedel efter apotekets kontakt med förskrivaren.

Observera: Fyll i en blankett per produkt. Datum och Dnr ifylles av Läkemedelsverket.

		Datum:	
		Dnr:	
1. Läkemedel			
Produktnamn			
Aktiv substans			
Läkemedelsform			
Styrka			
Asp-nummer			
Förpackningsstorlek(ar)			
2. Kontaktuppgifter till MAH/ombud			
Namn och adress			
Kontaktperson			
E-post			
Telefon		Mobil	
3. Bakgrund			
Indikation			
Kritisk restsituation	Ja	<input type="checkbox"/>	Nej <input type="checkbox"/>
Unik restsituation	Ja	<input type="checkbox"/>	Nej <input type="checkbox"/>
Försäljning uttryckt i DDD/månad			
Periodens vara (restsituationen har uppstått under försäljningsmånaden av periodens vara)	Ja	<input type="checkbox"/>	Nej <input type="checkbox"/>
4. Beräknad varaktighet av störningen			
Datum då brist beräknas uppstå			
Datum då brist beräknas vara löst			

5. Orsak till leveransstörningen/restnoteringen (Beskriv med text)	
Kvalitetsdefekt (inklusive påverkade batchnummer)	
Brist på API	
Ändring i produktionsprocessen	
Felbedömning i produktionsplaneringen	
Oväntad stor efterfrågan	
Planerad indragning på svenska marknaden	
Transportskada	
Övrigt (specificera vad)	

6. Åtgärder som vidtagits/föreslås av MAH/ombud (Beskriv med text)	
Vilka korrigerande åtgärder har genomförts?	
Finns alternativ behandling tillgänglig?	
Vilka åtgärder har ni vidtagit för att mildra konsekvenserna av restnoteringen?	
Har ni tagit kontakt med annan tillverkare av samma läkemedel? Om så, vad blev utfallet?	
Vilka åtgärder föreslås /har vidtagits för att restnoteringen inte ska inträffa igen?	
Vilken informationsinsats ska vidtas?	Till apotek
	Till vården

Bilaga 2. Enkät svar från samverkans- och samrådsparter

Sammanställning av inkomna enkät svar

Nedan återges ett förkortat sammandrag av de inkomna synpunkterna. Om korta synpunkter har de återgetts ordagrant. I vissa fall har aktören valt att inte svara direkt på enskild fråga utan istället har man uttryckt sig generellt.

Samverkanspart	Vad restnoteringar beror på
TLV	<p>De orsaker till rester av periodens vara (PV), som TLV identifierat, är:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leverantörens (läkemedelsföretaget/motsv) planering och förberedelser av lager av PV har misslyckats eller inte varit tillräckligt bra/säker • leverantörens (läkemedelsföretaget/motsv) relation/kontakt med partihandeln inte är organiserad på ett sådant sätt att säker kvalitet (leverans) kan garanteras • partihandelns leveransbesked till apoteken angående beställd PV inte stämmer med faktisk tillgång/lager hos leverantör och ibland inte heller med partihandelns egna lager • apotekens expeditiönsstöd inte har mottagit och/eller hanterat information om aktuell lagersituation hos partihandeln på ett korrekt sätt • apotekens expeditiönsstöd inte har optimerade funktioner för in- och utfasning av lagernivåer för PV vid månadsskiften.
LIF	<p>Vad gäller orsaker till unika och kritiska restsituationer där leverantören inte har läkemedel i lager i Sverige hänvisar vi till vår enkätundersökning från 2013 http://www.lif.se/default.aspx?id=87372. LIF har för avsikt att följa upp den med en ny mätning i januari 2014.</p>
FGL	<p>Eftersom våra medlemmar normalt har utbytbara läkemedel så har det varit svårt att få synpunkter på det LV frågar om (som ju gäller kritiska/unika rester).</p>
Sveriges Apoteksförening	<p>Vi tror att den enkätundersökning LV genomfört ger en god bild av problematiken kring restnoteringar men ser även problematik med hela distributionsmodellen och generikamodellen i Sverige. I den svenska distributionsmodellen som styrs ”bakifrån” via läkemedelsbolag och distributörer så blir det sämre prognostisering av efterfrågan, restsituationer och koppling till försäljning. Om läkemedelsbolag och apoteksaktörer istället direkt kunde sluta avtal kan reell prognostisering utifrån efterfrågan ske och produktionen kan i sin tur planeras och anpassas korrekt mellan direkt berörda parter.</p> <p>En annan anledning till ökade restnoteringar kan antas bero på regelverket och modellen för generika som styrs av TLV:s beslut för månadens vara. I generikamodellen finns ingen framförhållning och möjlighet till prognostisering och därmed anpassad tillverkning och leveranser. Ytterligare exempel på problem i modellen är t ex att TLV</p>

	<p>ibland utser dosförpackningar som månadens vara, vilket omgående skapar en restsituation. Det är också så att generikaleverantörer väljs utan förberedelse eller, emellanåt, utan att de har fullständig leveranskapacitet för hela perioden.</p> <p>Det kan ej heller uteslutas att en allmän prispress nedåt (så som sker 2014 då originalläkemedel äldre än 15 år sänks med 7,5 %) kan bidra till ett ökat antal restnoteringar.</p>
Läkemedelshandlarna	<p>Parallellimport (PI) bolagen handlar i praktiken med det överskott av produkter som finns på olika nationella marknader inom EU. Vissa produkter är periodvis mycket svåra att köpa in pga bristande tillgänglighet i EU vilket kan leda till problem att införskaffa önskad kvantitet. Ett enskilt PI bolag väljer därför ofta att enbart teckna avtal med ett begränsat antal apotek för att därigenom minska risken för restnotering.</p>
SKL	Svar saknas.
LDF	<p>Beror av hur Läkemedelsföretaget säkerställt att ha varor hos aktuell distributör.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Det vanligaste scenariot idag är att Läkemedelsföretaget själva ansvarar för att tillhandahålla tillräcklig mängd varor för den svenska marknaden. • Andra orsaker är produktionsproblem som stör leverantörens globala eller nationella varuförsörjning. Det kan handla om allt från råvarubrist till brand i fabrik eller andra liknande och oförutsedda händelser i leverantörens produktionsapparat. • I vissa fall har Originalleverantörer (OL) anpassat produktion till en marknadsandel med parallellimport, (PI). När det blir störningar i PI varuflödet har OL svårt att på kort sikt öka produktionen.

Samverkanspart	Förslag på hur restnoteringar kan minska
TLV	<p>De förbättringar TLV kan se behöver göras är kopplade till orsakerna ovan. Exempelvis behöver leverantörernas förberedelser och avtal/relation med partihandeln förbättras/kvalitetssäkras. Apoteken bör vidareutveckla expeditiönsstöden för att hantera korta ledtider och snabba omställningar av lager.</p>
LIF	<ul style="list-style-type: none"> • Den slutsats som LIF drog från enkätundersökningen var att restnoteringar är en naturlig del av läkemedelsförsörjningen. Det krävs ett kontinuerligt arbete för att hålla restnoteringar på en så låg nivå som möjligt och för att kunna hantera uppkomna situationer på bästa sätt. Eftersom vi fann att de vanligaste anledningarna till restsituationer låg utanför Sverige är möjligheterna att påverka uppkomsten av restsituationer begränsade. • Sverige är en liten marknad och det är svårt att snabbt få svenska

	<p>förpackningar tillverkade. Tillgängligheten gynnas därför av stabil efterfrågan, men marknaden har efter apoteksomregleringen blivit mindre förutsägbar. LIF ser därför att det fortsatta svenska arbetet bör fokusera på att följa den globala utvecklingen och att säkerställa att uppkomna situationer i Sverige kan hanteras på bästa möjliga sätt för patienterna.</p>
FGL	<p>Vi arbetar kontinuerligt på att minimera restnotering, prioritering/tar hem varor från något av de övriga nordiska länderna (om gemensamt a/w), vid långvariga rester som ex under 2013 fanns tillsatta personer regionalt och nationellt som har kontinuerlig kommunikation gällande bland annat när tillverkning sker, allokering av batcher (inkommet svar från FGL medlem)</p>
Sveriges Apoteksförening	<p>Restnoteringarna för läkemedel kan antas minska om apoteken fick ta ett större ansvar för en större del av läkemedelskedjan. Apotek skulle då kunna sluta avtal direkt med läkemedelsbolag kring lagerhållning och leveranser.</p> <p>Även en förändrad generikamodell och längre generikaperioder skulle kunna bidra till en högre grad av förutsägbarhet för generikaleverantörerna som då bättre bör kunna estimerar sina volymer.</p> <p>Vad gäller förändringar i dagens modell så behöver det också i dagens generikamodell få en större konsekvens än idag för generikaleverantörer om de inte kan möta sitt åtagande fullt ut att leverera månadens vara under hela den aktuella perioden.</p>
Läkemedelshandlarna	<p>Då inköpsmodellen för PI ser ut som ovan, se fråga 1, har vi inga förslag. De enskilda PI bolagen hanterar restsituationer i dialog med de apotekskedjor de har avtal med. Det är här naturligtvis viktigt att PI-bolagen ger så korrekt information som möjligt kring tillgängligt lager. Detta för att underlätta för apoteken att göra kompletterande beställningar från annat PI/DI-bolag och därmed undvika restnoteringar.</p>
SKL	<p>Svar saknas.</p>
LDF	<ul style="list-style-type: none"> • Öka transparensen i varuflödeskedjan. • En åtgärd för att minska restproblematiken kan vara att se över regelverket för månadens vara. Längre framförhållning för beslut om månadens vara skulle ge generikabolagen större möjligheter att anpassa sin produktion, och dessutom skulle en uppdelning av brytpunkterna (hälften av artiklarna månad 1, resterande månad 2) sannolikt minska restorderproblematiken. En utjämning av utbytesproblematiken torde minska riskerna för problem bland samtliga aktörer.

Samverkanspart	Hur konsekvenserna kan mildras när en restnotering ändå uppstår
TLV	Svar saknas.

LIF	Den kanske viktigaste åtgärden är enligt LIF att införa en funktion som kan koordinera information av rester och anskaffning av alternativ, se ovan. Därutöver behövs enkla kanaler för informationsspridning som säkerställer att apotek, sjukvården och förskrivare nås av viktig varuinformation. Det naturliga är att sprida sådan information på ett kontrollerat och standardiserat sätt via VARA (ett nationellt produkt- och artikelregister med alla läkemedel samt de handelsvaror som ingår i läkemedelsförmånen). Utveckling av sådan funktionalitet bör prioriteras när arbetet med Nationellt Produktregister för Läkemedel NPL4 och förssystem till VARA påbörjas. Till dess att funktionaliteten är på plats bör Läkemedelsverket ha en aktuell sändlista på hemsidan som är åtkomlig för alla leverantörer.
FGL	Vad vi kan förbättra och som vi diskuterar internt hur vi ska hantera bättre vad gäller information ut till kund, är långvariga rester (inkommet svar från FGL medlem)
Sveriges Apoteksförening	<ul style="list-style-type: none"> • Informationshantering bör ske på webb. Mediahantering är en särskild problematik som blir aktuellt vid särskilt besvärliga situationer och för vilken det krävs rutiner och resurser. • Frågan om restnoteringar har inte diskuterats på senare tid inom apoteksföreningen, men en möjlighet är att bygga en restinformationsservice via Fass-portalen. På samma sätt som apoteksaktörerna idag bygger en lagersaldodatabas i Fass-portalen. För restnoteringar är Fass-portalen särskilt lämplig då den är industrins egen och den är en etablerad och väl fungerande plats för alla intressenter för att hitta information om läkemedel. • I nuvarande distributionsmodell är de parter som bör ha bäst förutsättningar att utveckla detta arbete läkemedelsbolag och distributörer på marknaden. Idag är uppföljningen och kopplingen till restordrar per apotek, faktisk efterfrågan och försäljning eftersatt.
Läkemedelshandlarna	Ett sätt att avvärja en generell bristsituation skulle kunna vara att tillfälligt acceptera ett högre max AIP då det för PI-bolagen i så fall blir möjligt att på kort varsel parallellt importera vara från ett EU land där tillgången är god men priset högt.
SKL	Svar saknas.
LDF	<ul style="list-style-type: none"> • Distributör förses av Läkemedelsföretagen med korrekt leveransdatum för nästa inleverans. Detta kommuniceras av distributör till Apotek. Detta görs redan idag men kan förbättras. • Tillgänglighetsinformation, systemstöd, för apotek (över kedjegränser)

Samverkanspart	Vad anser ni att aktörer ska lösa själva (och hur) och tycker ni att något eventuellt behöver regleras och i så fall vad/hur
-----------------------	---

TLV	<ul style="list-style-type: none"> • TLV har via ansvaret för föreskrifterna inom området möjlighet att tydliggöra vad som gäller och kontrollera att det uppfylls. Exempelvis kan kraven på läkemedelsföretagen att göra ett aktivt ställningstagande om att tillhandahålla en PV tydliggöras i föreskrifterna. Detta arbete har påbörjats.
LIF	<ul style="list-style-type: none"> • Redan idag fungerar hanteringen av restsituationer på ett tillfredsställande sätt och berörda aktörer tar ansvar för sin del av distributionskedjan i enlighet med det gemensamma dokumentet <i>Restnoterade läkemedel – vilket ansvar har de olika aktörerna på marknaden</i> (ref. 7) • Som beskrivits ovan anser LIF att de viktigaste förbättringarna som kan genomföras är att utveckla IT-lösningar som underlättar informationsspridningen mellan läkemedelsleverantörer och apotek/sjukvård samt att inrätta en nationell samordningsresurs på Läkemedelsverket för nationell koordinering av restsituationer.
FGL	Se under övriga kommentarer.
Sveriges Apoteksförening	<ul style="list-style-type: none"> • Vad gäller reglering är det en svår fråga, apoteksföreningen är ju generellt tveksamma till att införa ytterligare reglering om det inte är helt nödvändigt. • Men man kanske kan reglera läkemedelsföretagens tillhandahållande eller krav på åtgärder vid restsituationer i samband med att ett läkemedel registreras, alternativt i samband med att det får ett förmånspris. • Patientsäkerhetsproblematiken är en annan fråga. Apoteken gör alltid allt man kan för att hitta en alternativ produkt när något restnoterar. Går inte det så är vår sista möjlighet att hänvisa patienten till läkaren för att få en annan medicin förskrivna. Men visst finns det ett patientsäkerhetsproblem i detta också. • I dagens distributionsmodell i Sverige är de aktörer som behöver agera och lösa situationer som uppstår läkemedelsbolag och distributörer. Om marknaden faktiskt skulle omregleras i distributionsledet så kommer apoteksaktörer att kunna styra inköp utifrån faktiskt efterfrågan och försäljning.
Läkemedelshandlarna	Vi tycker att det även framöver är viktigt att PI även fortsättningsvis undantas tillhandahållandeskyldigheten, då det annars blir omöjligt att bedriva PI till Sverige. Dock är vi givetvis måna om att motverka rester som drabbar patienter och vi gör därför alltid vårt yttersta på kommersiellt gångbara grunder för att införskaffa vara.
SKL	Svar saknas.
LDF	<ul style="list-style-type: none"> • Större delen av den brist som apotekskunden upplever vid uthämtandet av ett recept utgörs av att läkemedlet inte lagerhålls på apoteket utan måste beställas hos distributör. En utökning av sortimentet lokalt på apotek skulle minska denna brist. Däremot

	<p>skulle inte situationen vid generell brist i varuflödeskedjan påverkas nämnvärt av denna åtgärd.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Det som distributörer direkt kan påverka är den interna lagerstyrningen, vilket utgör en liten del av den totala påverkan av en restsituation.
--	--

Samverkanspart	Övriga kommentarer
TLV	<ul style="list-style-type: none"> • TLV kommer inom sitt ansvarsområde i kontakt med och har att hantera restnoteringar av periodens vara (PV), d.v.s. läkemedel som är utbytbara och som ingår i läkemedelsförmånerna (enligt lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.) samt är den vara som inom sin förpackningsstorleksgrupp har det lägsta priset under en prisperiod (försäljningsmånad). • Reglerna för det generiska utbytet och PV utgår från en marknad som kan hantera korta ledtider och hög utbytesfrekvens, för att maximal effekt av systemet ska uppnås.
LIF	<ul style="list-style-type: none"> • Det är naturligt att läkemedelsföretag ska informera i god tid när en restsituation är på väg att uppstå. Detta är dock en tveeggad fråga eftersom erfarenheten är att ett återstående lager som förväntas räcka en viss tid vid vanlig konsumtion ofta tar slut på mycket kortare tid efter det att restsituationen kommunicerats. LIF har tidigare framfört att det vore önskvärt med en nationell informationspunkt liknande den som tidigare fanns i form av en person på Apoteket AB. En sådan funktion skulle kunna hantera och samordna information om hotande restsituationer på ett för var situation anpassat sätt. Eftersom det efter omregleringen finns affärsmässiga skäl för apoteksaktörerna att köpa in så mycket som möjligt när de får information om en rest, i syfte att säkerställa sina kunders fortsatta tillgång, kan det i framtiden uppkomma situationer där ransonering kan behöva övervägas under viss tid. • LIF har tillsammans med FGL utarbetat God tillgänglighetssed inom systemet för periodens vara. Den reglerar leverantörens skyldigheter gällande information och leveranssäkerhet. Båda föreningarna har vid ett flertal tillfällen framfört att det är önskvärt med en aktiv handling för att bli utsedd till periodens vara och möjlighet till sanktioner för de leverantörer som inte levererar hela perioden. Hänsyn måste dock tas till de situationer som uppstår när nästkommande leverantör försöker men inte lyckas att leverera hela behovet under återstående del av perioden. Vad LIF förstår pågår ett arbete på TLV i linje med det som beskrivs ovan.
FGL	<ul style="list-style-type: none"> • När man sålt slut på sitt lager, markerar man det genom att gå upp i pris (för att inte bli utsedd till periodens vara igen). Det är liksom spelets regler att man inte ska sälja den produkten på apotek då. Tillhandahållandeskyldigheten blir då en märklig företeelse eftersom systemet motarbetar att den som ligger högst

	<p>i pris ska säljas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Samma sak gäller ju upphandlingsläkemedel för slutenvården. Om det finns 4 konkurrenter på samma substans och några regioner valt alternativ A, B och C men ingen har valt att teckna avtal med leverantör D. Då kommer inte heller D att ha något på lager i Sverige utan inväntar en ny upphandling för att kanske få chansen vid ett senare tillfälle. D vill sälja men ingen vill ju köpa från D, varför ska då D tvingas ha ett lager för att Tillhandahållandeskyldigheten kräver det? Vem ska då betala för ett lager som ingen vill köpa?
Sveriges Apoteksförening	<ul style="list-style-type: none"> • Önskvärt att det skapas en samordnande funktion för information om restnoteringar, som har funktion och arbetssätt som liknar det sätt som Apoteket AB arbetade under monopolet. Då löstes alla restsituationer genom samverkan mellan Läkemedelsverket, Apoteket AB och det aktuella företaget. Ersättningsprodukter alternativt förslag om licensförskrivning hanterades gemensamt och information sköttes på ett samordnat sätt såväl mot alla apoteken som mot förskrivare, media och vård. • En sådan funktion och verksamhet bör byggas upp t ex inom Läkemedelsverket. Den kanske kan finansieras av Läkemedelsindustrin. Det är ju faktiskt industrin som förorsakar restproblemen och som ytterst bör ha ansvar för att lösa dem, informera om dem och bekosta hanteringen. • Alternativet som vi har idag att alla olika apoteksaktörer var och en ska bygga upp egna lösningar för hanteringen är inte optimalt på något vis, skapar otydlighet och försvårar att lösa problemen på ett samordnat och effektivt sätt.
Läkemedelshandlarna	<ul style="list-style-type: none"> • Parallellimport (PI) innebär att vi tillhandahåller en produkt som redan marknadsförs av en direktimportör. Ofta är det dessutom flera PI-bolag som marknadsför samma läkemedel vilket medför att samma läkemedel marknadsförs av mellan 2 och upp till 10 olika bolag. • Ett PI-bolag sluter ett avtal med en apotekskedja om att leverera en viss mängd vara under en period och vi betraktar därför vårt åtagande som det som är reglerat i avtalet med apotekskedjan. Det enskilda PI-bolaget köper då heller inte in vara för att täcka hela marknaden då det med största sannolikhet skulle leda till stora kassationer.
SKL	Svar saknas.
LDF	<ul style="list-style-type: none"> • Partihandeln står för en ytterst liten del av restproblemet, och att det huvudsakliga skälet till rest ligger på leverantörerna och apoteksledet. LDF har också framhållit komplexiteten med månadens vara, tillgänglighetsproblematiken för parallellimporterade produkter samt känslan av att lagernivåerna minskat ute på de lokala apoteken. • Vad vi vet så hade Apoteket AB tidigare en princip som sa

	<p>ungefär att, "En vara som efterfrågas minst tre gånger per år på apoteket ska lagerhållas med minst en förpackning" Om man förde in detta i regleringen av apoteksverksamheten möjligen med någon annan gräns och möjligen med någon ersättningshöjning så skulle man få ett verktyg för att styra tillgängligheten. Antalet efterfrågan kan ju mätas med hjälp av antalet kundreservationer även om detta inte mäter de tillfällen när kunden gått till annat apotek.</p>
--	---