



REGERINGSKANSLIET

Remiss

2016-01-12

S2015/04035/FS

Socialdepartementet

Enheten för folkhälsa och sjukvård

STOCKHOLMS STAD	
Kommunstyrelsen	
Registraturet	
Ink.	2016 -01- 13
Dnr:	110-55/2016
Till:	RVI

Restnoteringar av läkemedel

Remissinstanser:

1. Riksdagens ombudsmän (JO)
2. Riksrevisionen
3. Domstolsverket
4. Folkhälsomyndigheten
5. Läkemedelsverket
6. Myndigheten för samhällsskydd och beredskap (MSB)
7. Socialstyrelsen
8. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU)
9. Statens medicinsk - etiska råd (Smer)
10. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)
11. Förvaltningsrätten i Uppsala
12. Arjeplogs kommun
13. Bengtsfors kommun
14. Bodens kommun
15. Borlänges kommun
16. Botkyrka kommun
17. Båstads kommun
18. Enköpings kommun
19. Flens kommun
20. Gagnefs kommun
21. Gotlands kommun
22. Gävle kommun
23. Göteborgs kommun
24. Härjedalens kommun
25. Kiruna kommun
26. Landskrona kommun
27. Lidköpings kommun

28. Linköpings kommun
29. Lycksele kommun
30. Lysekils kommun
31. Malmö kommun
32. Malung-Sälens kommun
33. Stockholms kommun
34. Strömsunds kommun
35. Södertälje kommun
36. Söderköpings kommun
37. Skövde kommun
38. Uddevalla kommun
39. Uppsala kommun
40. Umeå kommun
41. Örnsköldsviks kommun
42. Blekinge läns landsting
43. Dalarnas läns landsting
44. Gävleborgs läns landsting
45. Hallands läns landsting
46. Jämtlands läns landsting
47. Jönköpings läns landsting
48. Kalmar läns landsting
49. Kronobergs läns landsting
50. Norrbottens läns landsting
51. Skåne läns landsting
52. Stockholms läns landsting
53. Södermanlands läns landsting
54. Uppsala läns landsting
55. Värmlands läns landsting
56. Västerbottens läns landsting
57. Västernorrlands läns landsting
58. Västmanlands läns landsting
59. Västra Götalands läns landsting
60. Örebro läns landsting
61. Östergötlands läns landsting
62. Föreningen för Generiska läkemedel (FGL)
63. Läkemedelsindustriföreningen (LIF)
64. Kungliga Ingenjörsvetenskapsakademien
65. Riksföreningen för skolsköterskor
66. Smittskyddsläkarföreningen
67. Svenska Barnläkarföreningen
68. Svenska Infektionsläkarföreningen
69. Svenska Läkaresällskapet
70. Svensk förening för allmänmedicin
71. Svensk sjuksköterskeförening (SSF)

- 72. Sveriges Apoteksförening
- 73. Sveriges Farmaceuter
- 74. Sveriges Kommuner och Landsting (SKL)
- 75. Sveriges Läkarförbund
- 76. Sweden BIO
- 77. Unionen
- 78. Vårdförbundet

Socialdepartementet vill få del av era synpunkter på Läkemedelsverkets rapport *Restnoteringar av läkemedel – fortsatt utredning*. Vi ber er särskilt beakta förslagen om meddelandeskyldighet för restnoteringar, samordnad publicering samt sanktionsavgift.

Synpunkter lämnas till Socialdepartementet senast **den 15 april 2016**. Vi vill att ni endast skickar dem i elektronisk form och då både i word- och pdf-format. Remissvaren skickas till s.registrator@regeringskansliet.se samt s.fs@regeringskansliet.se

I remissvaret ska Socialdepartementets diarienummer S2015/04035/FS anges.

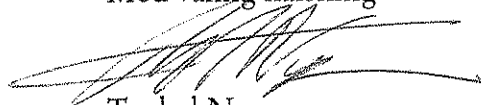
Myndigheter under regeringen är skyldiga att svara på remissen. En myndighet avgör dock på eget ansvar om den har några synpunkter att redovisa i ett svar. Om myndigheten inte har några synpunkter, räcker det att svaret ger besked om detta. För andra remissinstanser innebär remissen en inbjudan att lämna synpunkter.

Råd om hur remissyttranden utföras finns i Statsrådsberedningens publikation om att svara på remisser. Denna kan beställas från Regeringskansliet, Information Rosenbad, 103 33 Stockholm eller hämtas från nätet: www.regeringen.se

Rapporten kan även laddas ner från Läkemedelsverkets hemsida: <https://lakemedelsverket.se/overgripande/Publikationer/Rapporter/Avslutade-regeringsuppdrag/>

Frågor under remisstiden besvaras av Ellen Jones, Socialdepartementet, Enheten för folkhälsa och sjukvård, 08-405 34 10 eller ellen.jones@regeringskansliet.se

Med vänlig hälsning



Torkel Nyman
Departementsråd



LÄKEMEDELSVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Restnoteringar av läkemedel
– fortsatt utredning
Rapport från Läkemedelsverket
Maj 2015

Postadress/Postal address: P.O. Box 26, SE-751 03 Uppsala, SWEDEN

Besöksadress/Visiting address: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala

Telefon/Phone: +46 (0)18 17 46 00 Fax: +46 (0)18 54 85 66

Internet: www.lakemedelsverket.se E-mail: registrator@mpa.se

Innehållsförteckning

1. Sammanfattning	4
2. Uppdraget	6
2.1. Avgränsning.....	6
3. Samråd	7
4. Bakgrund	7
4.1. Förkortningar	7
4.2. Vad är en restnotering?	8
4.2.1. Avregistrering av läkemedel på företagets begäran	9
4.3. Hantering av restnoteringar	9
4.3.1. Vad gör läkemedelsföretagen?	9
4.3.2. Vad gör distributörerna/grossisterna?	10
4.3.3. Vad gör apoteken?	11
4.3.4. Vad gör hälso- och sjukvården?	12
4.3.5. Vad gör Läkemedelsverket?	12
4.4. Restnoteringar av olika slags läkemedel och hur de hanteras	13
4.4.1. Så kallade rekvisitionsläkemedel	13
4.4.2. Smittskyddsläkemedel	13
4.4.3. Vacciner	14
4.5. Läkemedelsverkets rapport 2013	14
4.6. Åtgärder för ökad tillgänglighet som vidtagits sedan Läkemedelsverkets rapport om restnoteringar 2013	14
4.6.1. Lagerstatustjänst	15
4.6.2. TLV:s hantering av tillgänglighet för utbytbara varor som ingår i periodens vara-systemet	15
4.7. Internationella initiativ	17
4.7.1. EMA	17
4.7.2. Hantering av restnoteringar i Norge	19
4.7.3. Hantering av restnoteringar i Nederländerna	19
5. Kartläggning av restnoteringar samt analys av orsakerna	20
5.1. Inkomna anmälningar om restnotering fördelade över tid	21
5.2. Fördelning på orsaker till restnoteringar	21
5.3. Fördelning på ATC-koder	25
5.4. Särskilt om rekvisitionsläkemedel	27
5.4.1. Restnoteringar i Västra Götalandsregionen	27
5.4.2. Restnoteringar i Landstinget i Jönköpings län	29
Sjukhusapotekets analys	32
5.5. Slutsatser utifrån de inkomna rapporterna	32
6. Hur kan information om restnoteringar på ett mer systematiskt sätt göras tillgänglig?	33
6.1. Vilka aktörer har ansvar för information om läkemedel?	33
6.2. Rättsliga förutsättningar för att kräva in information om restnoteringar	34
6.2.1. En skyldighet att utan dröjsmål meddela Läkemedelsverket om redan uppkommet försäljningsuppehåll	34

6.2.2.	En skyldighet att meddela Läkemedelsverket minst två månader i förväg om försäljningen upphör	35
6.2.3.	Anmälningsskyldigheten för periodens vara hos TLV skiljer sig från meddelandeskyldigheten till Läkemedelsverket	36
6.3.	Möjliga tekniska lösningar för hantering av restnoteringar	37
6.4.	Läkemedelsverkets förslag på hur information om restnoteringar kan anmälas och på ett systematiskt sätt göras tillgängligt	38
6.4.1.	Till vem bör information om restnoteringar anmälas?	38
6.4.2.	Omfattningen av informationsskyldigheten	38
6.4.3.	Hantering av rapporter och tillgängliggörande av information	39
6.4.4.	Förslag på behövlig lagreglering	41
6.5.	Konsekvenser	43
6.5.1.	Konsekvenser för läkemedelsföretagen	43
6.5.2.	Konsekvenser för vården och apoteken	43
6.5.3.	Konsekvenser för patienterna/djurägarna	44
6.5.4.	Konsekvenser för Läkemedelsverket	44
7.	Genomförande av förslagen	44
7.1.	Åtgärder som Läkemedelsverket planerar i nuläget	45

1. Sammanfattning

Läkemedelsverket har fått i uppdrag av regeringen att fortsätta kartlägga omfattningen av restnoteringar med utgångspunkt från den rapport som myndigheten överlämnat den 18 december 2013 (dnr S2013/2702/FS). Uppdraget består av att dels fortsätta kartlägga restnoteringar samt analysera vad de beror på, dels analysera hur information om restnoteringar på ett mer systematiskt sätt kan göras tillgänglig. Slutligen ska även konsekvenser av eventuella förslag analyseras. Möjliga tekniska lösningar ska utredas och även om kopplingar till andra system krävs.

Läkemedelsverket har inom ramen för detta uppdrag inte utrett eller lämnat förslag på åtgärder för att minska antalet restnoteringar, dessa frågor hanterades i en rapport från Läkemedelsverket år 2013.

Med *restnotering* avses en läkemedelsbrist som uppstår om en innehavare av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel (MAH) inte kan leverera ett läkemedel till en partihandlare/grossist som i sin tur då inte kan leverera läkemedlet vidare vilket kan resultera i en situation där läkemedel inte kan tillhandahållas till patienterna.

Restnoteringar är en fråga som allt mer uppmärksammas på europeisk och global nivå. Ett flertal olika initiativ har tagits av såväl myndigheter som branschorganisationer. År 2012 publicerade EMA ett dokument där det konstateras att EU-regelverket kräver obligatorisk föransmälan vid avbrott i läkemedelsförsörjning i fall av permanent eller temporärt uppehåll. EMA publicerar, på sin hemsida, en katalog med information om restsituationer som berör fler än ett medlemsland inom EU.

Bland åtgärder för ökad tillgänglighet till läkemedel som har vidtagits på senare år kan nämnas att Sveriges Apoteksförening och Läkemedelsindustriföreningen (LIF) i maj 2014 lanserade en gemensam funktion för lagerstatus (den s.k. söktjänsten) som ska göra det möjligt för kunder att i förväg kontrollera om ett läkemedel finns tillgängligt på ett visst apotek.

Kartläggning av anmälda restnoteringar

Läkemedelsverket har genomfört en kartläggning av restnoteringar utifrån den information som finns i de restnoteringsanmälningar som kommit in till Läkemedelsverket.

Kartläggningen omfattar anmälningar som inkommit till myndigheten från och med den 1 januari 2012 till 28 februari 2015. Under den undersökta tidsperioden har antalet anmälda restnoteringar per år varit relativt lika och varierade mellan 54 och 59 restnoteringar årligen. Antalet restnoteringar per månad varierar mellan noll anmälda till 12 anmälda.

Bland de faktorer som företagen uppgivit som orsak till uppkommen restnotering kan nämnas kvalitetsdefekter, brist på aktiv substans, ändring i produktionsprocess, felbedömning i produktionsplanering, transportskador samt oväntad stor efterfrågan.

Läkemedelsverket har även kategoriserat anmälda restnoteringar fördelat på ATC-kod. Sammanställningen visar att de mest frekventa restnoteringarna avser antibakteriella medel för systemiskt bruk (17 restnoteringar), medel mot ögonsjukdomar (16 restnoteringar) samt vacciner (12 restnoteringar).

Läkemedelsverket kan konstatera att inte alla uppkomna restsituationer anmäls till Läkemedelsverket. För ett flertal produkter anges t.ex. att orsaken till restnotering bero på oväntat stor efterfrågan p.g.a. att en annan leverantör har restnoterat ett läkemedel. Läkemedelsverket har dock i vissa fall inte fått någon motsvarande anmälan om restnotering från den andra leverantören.

Läkemedelsverket har tagit del av restnoteringsinformation avseende läkemedel som Västra Götalandsregionen samt landstinget i Jönköpings län anser vara s.k. rekvisitionsläkemedel. Informationen visar på komplexiteten och det stora antal restnoteringar som de facto påverkar sjukvården som ett kontinuerligt inslag i deras verksamhet.

Läkemedelsverket föreslår anmälningsskyldighet och samordnad publicering av restnoteringar

Läkemedelsverket anser att fokus i hanteringen av restsituationer för läkemedel bör vara att ta in information, bearbeta denna information samt att tillgängliggöra informationen på ett systematiskt sätt så att de som berörs kan vidta nödvändiga åtgärder.

Enligt gällande lagstiftning, (bestämmelsen i 8 f § läkemedelslagen), ska den som har fått ett läkemedel godkänt minst två månader i förväg meddela Läkemedelsverket om försäljningen av läkemedlet upphör tillfälligt eller permanent på den svenska marknaden. Om det finns särskilda skäl kan meddelandet lämnas senare än två månader i förväg. När det gäller ett humanläkemedel ska det i meddelandet anges orsaken till att försäljningen upphör.

Läkemedelsverket föreslår att denna anmälningsskyldighet till Läkemedelsverket ska tillämpas avseende restnoteringar och att Läkemedelsverket ska ansvara för en samordnad publicering av restnoteringar. En anmälningsskyldighet för i första hand MAH skulle ge en god bild av restnoteringarnas omfattning och även åstadkomma en ökad transparens gentemot apotek, sjukvård och allmänhet. För hantering av dessa anmälningar ser Läkemedelsverket ett behov av en sekretessbrytande bestämmelse och en sanktionsmöjlighet för de fall underlåtenhet att anmäla en restnotering kan leda till allvarlig folkhälsorisk.

Läkemedelsverket har låtit utreda hur anmälningar av restnoteringar kan hanteras och tillgängliggöras. I bilaga 2 beskrivs mera detaljerat de IT-mässiga förutsättningarna. Sammanfattningsvis förordas att läkemedelsföretagen (MAH) förser Läkemedelsverket med information om restnoteringar via ett e-formulär och att Läkemedelsverket in sin tur tillhandahåller informationen till berörda aktörer. Den mer exakta utformningen av formuläret

bör hanteras vidare genom en intressentanalys när bl.a. de rättsliga förutsättningarna har beslutats.

2. Uppdraget

Regeringen har den 24 april 2014 uppdragit åt Läkemedelsverket att fortsätta utreda restnoteringar med utgångspunkt i den rapport som myndigheten överlämnade den 18 december 2013 (dnr S2013/2702/FS). Uppdraget består dels i att fortsätta kartlägga restnoteringar samt analysera vad de beror på, dels i att analysera hur information om restnoteringar på ett mer systematiskt sätt kan göras tillgänglig. Slutligen ska även konsekvenserna av eventuella förslag analyseras.

Uppdraget omfattar en fortsatt kartläggning av restnoteringar samt analys av orsakerna. När det är praktiskt möjligt bör även läkemedel inom slutenvården, s.k. rekvisitionsläkemedel, inkluderas samt uppdelning för olika typer av läkemedel, t ex smittskyddsläkemedel, göras. Uppdraget omfattar även en djupare analys av hur information om såväl risk för restnoteringar samt redan uppkomna restnoteringar kan anmälas och sedan göras tillgänglig. I denna analys ska även ingå att utreda ansvarsfördelningen mellan berörda myndigheter och branschorganisationer. Möjliga tekniska lösningar ska utredas och även om kopplingar till andra system krävs, såsom öppenvårdens expedieringssystem samt informationen i VARA-registret (eHälsomyndighetens nationella produkt-och artikelregister).

Uppdraget ska redovisas till Regeringen senast den 31 maj 2015.

2.1. Avgränsning

I uppdraget ingår inte att utreda eller lämna förslag på åtgärder för att minska antalet restnoteringar respektive hur konsekvenserna kan mildras när en restnotering uppstått. Dessa frågor belystes i Läkemedelsverkets rapport om restnoteringar av den 18 december 2013¹. Inom ramen för detta uppdrag har bara frågor rörande godkända läkemedel hanterats vilket innebär att hantering och förutsättningar för så kallade licensläkemedel eller lagerberedningar/rikslicenser inte har analyserats.

Detta uppdrag har (liksom uppdraget år 2013) haft fokus på läkemedelsdistribution från tillverkare fram till och med partihandel. I uppdragsredovisningen ingår därmed inte frågor kring den läkemedelshantering som sker från och med apoteksledet, vilket exempelvis innebär att den så kallade 24-timmarsregeln inte belysts i detta arbete.

¹ www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/Nyheter-2013/Utredning-om-restnoteringar-overlamnad-till-regeringen/

3. Samråd

LV har i enlighet med uppdraget samrått med Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), eHälsomyndigheten (EHM), Sveriges Kommuner och Landsting (SKL), Läkemedelsindustriföreningen (LIF), Föreningen för generiska läkemedel (FGL), Läkemedelsdistributörsföreningen, Läkemedelshandlarna och Sveriges apoteksförening. Dessutom har samråd skett med Socialstyrelsen (SoS), Inspektionen för vård och omsorg (IVO) och Folkhälsomyndigheten.

Samråd har skett via två möten med berörda parter i syfte att diskutera de olika parternas syn på restnoteringar vad avser omfattning, hur dessa hanteras idag samt hur information om restnoteringar kan tillgängliggöras. Ett särskilt möte kring restnoteringar av vacciner har även hållits med berörda. Vidare har diskussioner (bland annat kring de IT-mässiga förutsättningarna) skett separat med vissa av samrådsparterna.

4. Bakgrund

4.1. Förkortningar

Nedan beskrivs de förkortningar som används i denna rapport.

AESGP	Association of the European Self-Medication Industry
API	Active Pharmaceutical Ingredient (aktiv substans)
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BVC	Barnvårdscentral
CBG-MEB	Nederländska läkemedelsmyndigheten
CHMP	Committee for Medical Products for Human Use
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EGA	European Generic medicines Association
EHM	eHälsomyndigheten
EMA	European Medicines Agency (Europeiska läkemedelsmyndigheten)
FGL	Föreningen för generiska läkemedel
GMP	Good Manufacturing Practice (god tillverkningssed)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering
IVO	Inspektionen för vård och omsorg
IWP	Inspectors Working Party, en arbetsgrupp inom EMA
LIF	Läkemedelsindustriföreningen
LV	Läkemedelsverket
MAH	Marketing Authorisation Holder (innehavare av godkännande för försäljning av ett läkemedel)
NPL	Nationellt produktregister för läkemedel
OSL	Offentlighets- och sekretesslagen 2009:400
OTC	Over the Counter (receptfri försäljning av läkemedel)
PDA	Parenteral Drug Association

PPTA	Plasma Protein Therapeutics Association
SIL	Svenska informationstjänster för läkemedel
SKL	Sveriges Kommuner och Landsting
SoS	Socialstyrelsen
SOU	Statens offentliga utredningar
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
VARA	eHälsomyndighetens nationella produkt-och artikelregister
VGR	Västra Götalandsregionen

4.2. Vad är en restnotering?

Med *restnotering* avses en läkemedelsbrist som uppstår om en innehavare av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel (MAH) inte kan leverera ett läkemedel till en partihandlare/grossist som i sin tur då inte kan leverera läkemedlet vidare vilket kan resultera i en situation där läkemedel inte kan tillhandahållas till patienterna.

Restnoteringar kan få olika konsekvenser. På Läkemedelsverkets blankett för information om restnotering (se bilaga 1) anges följande definitioner av kritisk respektive unik restnotering:

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.

Begreppen *bristsituation* och/eller *restsituation* används ibland parallellt med begreppet restnotering.

Med *försäljningsuppehåll* avses när försäljningen av ett läkemedel upphör tillfälligt eller permanent.

I denna rapport kommer begreppen *restnotering* och *försäljningsuppehåll* att användas omväxlande beroende på sammanhang. Betydelsen av begreppen är dock i princip desamma, nämligen en läkemedelsbrist som uppstår när en MAH inte kan leverera ett läkemedel vilket leder till att läkemedlet inte kan tillhandahållas patienten.

Det finns flera olika anledningar till att ett företag inte kan leverera sin produkt. Ofta handlar det om produktionsrelaterade problem, till exempel kvalitetsdefekter, ändringar i tillverkningsprocessen eller otillräcklig tillgång till aktiv substans. Att efterfrågan på ett läkemedel plötsligt blir oväntat hög eller att felbedömningar gjorts i produktionsplaneringen är andra orsaker som kan leda till att en restsituation uppstår. En genomgång av orsaker till restnoteringar beskrivs i avsnitt 5 nedan.

4.2.1. Avregistrering av läkemedel på företagets begäran

Ett läkemedelsföretag kan begära att LV ska besluta att godkännandet för ett läkemedel ska upphöra att gälla. En avregistrering av ett läkemedel kan således ske på företagets initiativ och en sådan begäran uppges ofta bero på låg försäljning. Andra, mer ovanliga, skäl till avregistrering kan vara tillverkningsproblem eller upptäckt av allvarliga biverkningar. En avregistrering innebär ibland problem för patienten liksom för förskrivaren, då det kan vara svårt att hitta alternativa läkemedel för behandling av aktuella tillstånd. I de fall då Läkemedelsverket bedömer att läkemedlet är viktigt att ha kvar på marknaden tar Läkemedelsverket upp en dialog med företaget om möjligheterna att fortsätta marknadsföra det. Läkemedelsverket har dock ingen möjlighet att kräva från ett företag att ha kvar ett läkemedel på marknaden. Hantering av avregistreringar omfattas inte av detta uppdrag men en avregistrering kan leda till en restnotering av ett annat läkemedel för vilket efterfrågan plötsligt stiger till följd av avregistreringen.

4.3. Hantering av restnoteringar

4.3.1. Vad gör läkemedelsföretagen?

Lagen (2009:366) om handel med läkemedel och Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2014:8) om partihandel med läkemedel anger en skyldighet för den som bedriver partihandel att ombesörja tillräckliga och fortlöpande leveranser. Företag som innehar försäljningstillstånd för ett läkemedel (MAH) och hanterar och handlar med läkemedel med stöd av partihandelstillstånd bedriver således partihandel och omfattas av leveransskyldigheten.

Det företag som innehar försäljningstillståndet för ett läkemedel har informationsansvaret om sin lagersituation. Företaget ska bedöma om en restnotering kan komma att uppstå och bör ha en dialog med sina kunder och med dem som i övrigt bör ta del av informationen.

Aktörer på läkemedelsmarknaden har tagit fram tre dokument som beskriver hur hantering av restnoteringar ska ske.

- I anslutning till apoteksomregleringen tog LIF år 2010 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?*,² är bl.a. publicerat på www.lif.se och gäller fortfarande.
- Sedan 1 januari 2010 finns *God tillgänglighetssed*.³ Medlemmarna i LIF och FGL förbinder sig att följa *God tillgänglighetssed*. Genom att upprätthålla *God tillgänglighetssed* säkerställer läkemedelsindustrin funktionen i det svenska

² www.lif.se/contentassets/2a789e9b7fec42c1b50284e5942b3201/vilket-ansvar-har-aktorerna-for-restnoterade-lakemedel.pdf

³ www.generikaforeningen.se/god-tillganglighetssed/

utbytessystemet. *God tillgänglighetssed* syftar även till att minimera de säkerhetsproblem som restnoteringar kan orsaka för enskilda och för hälso- och sjukvård.

- LIFs Expertgrupp Kvalitet har 2013 tagit fram dokumentet *Hantering av restnoteringar*. Syftet med dokumentet är att hjälpa medlemsföretagen genom att ge rekommendationer om ett likformigt arbetssätt kring restnoteringar. Ett aktivt arbete och effektivt informationsutbyte mellan distributionskedjans olika aktörer kan minska de negativa konsekvenserna av en restnotering och gagnar alla inblandade.

I dokumentet anges bland annat följande:

Vid risk för en restnotering ska företagen bedöma om en restnotering kommer att vara kritisk samt utreda den bakomliggande anledningen.

Företagen ska utvärdera lagersituationen:

- När beräknas produkten åter finnas i lager?
- Finns andra styrkor och/eller beredningsformer?
- Har produkten en flerspråkig märkning? Om ja, undersök möjligheten att omfördela lager mellan länder.
- Hur ser fördelningen av produkt ut hos distributörer med flera distributörer? Möjligt att omfördela mellan dessa för att vinna tid fram till leverans?
- Finns generika eller parallellimport/parallelldistribution?
- Finns alternativ på utbytbarhetslistan?

Företagen ska bedöma behov av/förbereda information till:

- LV och eventuellt till den Europeiska Läkemedelsmyndigheten (EMA)
- Apotek?
- Förskrivare, hälso- och sjukvård?
- Patient/allmänhet (via media)? Reaktivt och/eller proaktivt?
- TLV? Är produkten månadens vara/upphandlad?

Möjligheter för att undvika restsituation?

- Finns möjlighet till tillhandahållande av utländsk produkt?
- Finns produkter med tillräcklig hållbarhet spärrade hos distributörer på grund av artwork-uppdateringar (t.ex. äldre bipacksedel eller märkning)? Bedöm om ompackning kan ske.
- Önskemål om samarbete med andra företag, t.ex. genom ändrade lagernivåer om en långvarig restsituation förväntas?
- Möjlighet till kontrollerad distribution till apotek (begränsning vid beställning)?

4.3.2. Vad gör distributörerna/grossisterna?

I Sverige tillhandahålls läkemedel vanligtvis till apotek och andra detaljhandlare genom distributörer eller grossister, d.v.s. aktörer som innehar partihandelstillstånd. Dessa aktörer

bedriver partihandel och omfattas därmed av samma leveransskyldighet som läkemedelsföretagen, se ovan.

Leverans till apotek sker i normala fall inom 24 timmar efter order. Distributörerna ansvarar för att ha rutiner på plats som säkerställer att apoteken alltid får information om när varan kan förväntas levereras (under förutsättning att de själva fått informationen från läkemedelsföretaget). Distributörerna har utvecklat webblösningar där alla apotek kan söka efter aktuell leveransinformation. Vid en restsituation är det av yttersta vikt att läkemedelsföretaget förser distributören med information om orsak till restnoteringen och när ny leverans kan förväntas. En distributör ansvarar inte för att bedöma om ett läkemedel kan bytas ut mot något annat läkemedel vid en restnotering. Vissa distributörer erbjuder vid behov anskaffning av läkemedel från utlandet (av bl.a. s.k. licensläkemedel), t.ex. vid en kritisk/unik restnotering.

4.3.3. Vad gör apoteken?

Den som har tillstånd att driva apotek har enligt lagen om handel med läkemedel (2009:366) en skyldighet att tillhandahålla förskrivna läkemedel. Apoteken ska tillhandahålla läkemedlen så snart som möjligt och, enligt förordningen om handel med läkemedel, inom 24 timmar (om inte särskilda skäl föreligger). Detta förutsätter att det finns produkter tillgängliga som apoteken kan tillhandahålla.

Den dominerande orsaken till att kunder vid apoteksbesök inte får tillgång till förskrivna läkemedel är att läkemedlet inte lagerförs på aktuellt apotek eller att det är tillfälligt slut på apoteket. Apoteken arbetar fortlöpande med att hålla ett optimalt lager och minimera situationer där efterfrågade läkemedel inte kan tillhandahållas.

Läkemedelsförmånslagstiftningen medför att utbytbara läkemedel måste bytas ut till periodens vara för att kundens inköp ska omfattas av förmånerna.

Det är alltid viktigt att det görs en bedömning av allvarlighetsgraden för kunden när ett läkemedel inte kan tillhandahållas. Enligt Sveriges Apoteksförening⁴ beaktas bland annat följande:

- Kan kunden vänta?
- Kan apoteket skaffa läkemedel från annan distributör eller hänvisa till annat apotek?
- Kan apoteket beställa annat utbytbart läkemedel?
- Ska förskrivare kontaktas?

⁴ www.sverigesapoteksforening.se/apoteksbranchen/branschpraxis/

4.3.4. Vad gör hälso- och sjukvården?

Många landsting/regioner har läkemedelsenhet/sortimentsråd/sjukhusapotek som hanterar och informerar om läkemedel. Nedan beskrivs ett exempel på hur en läkemedelsenhet kan arbeta kring restnoteringar.

Inom enheten förs diskussioner om vilka läkemedel som bör användas som ersättning, om enheten bör ta hem något annat läkemedel i lager, vilka som berörs och om förskrivare eller sjuksköterskor behöver informeras ytterligare. Enheten publicerar på intranät en lista med aktuella restnoteringar, beräknat leveransdatum och vad eventuell ersättning ska vara. När en restnotering uppstår för ett upphandlat läkemedel skickas alltid ett brev till aktuellt läkemedelsföretag. Läkemedelsenheten ger företaget två arbetsdagar på sig att ange vilket läkemedel som möjligen kan ersätta under restnoteringen. Svarar företaget inte kommer enheten själv att välja mest lämpligt alternativt läkemedel. Enheten kan också gå emot företagets förslag om enheten inte anser att företagets alternativa läkemedel är lämpligt. Kontakt sker med aktuellt läkemedelsföretag även när ett läkemedel inte är upphandlat. Det gäller främst när enheten inte får tillräckligt tydliga leveransbesked från levererande partihandlare eller när det gäller läkemedel som enheten tidigare sett att det förekommit långvariga restnoteringar på. Det kan också handla om kritiska läkemedel där det inte finns något självklart läkemedel som kan ersätta.

4.3.5. Vad gör Läkemedelsverket?

När en anmälan om en restnotering kommer in bedömer Läkemedelsverket situationens allvarlighetsgrad och behov av fortsatt utredning. I nuläget kommer anmälningar in från såväl läkemedelsföretag som apotek, vården och patienterna. Kompletterande uppgifter kan behöva begäras in från företaget. För restnoteringar som gäller läkemedel som är viktiga inom vården och där behandlingsalternativ saknas krävs ofta en mer omfattande utredning. Denna kan ibland vara komplicerad och inbegripa flera olika enheter inom myndigheten. Vanligt är också att upprepade kontakter med företaget behövs innan information om restnoteringens kan publiceras.

Arbetet med att hitta en lösning som passar den aktuella situationen görs i samarbete med inblandade aktörer. Om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ på den svenska marknaden kan en uppkommen restnotering ibland lösas med att företaget, efter ansökan, beviljas dispens för t.ex. förpackning med utländsk text, eller att ett apotek, efter ansökan, beviljas licens att expediera ett icke godkänt läkemedel som kan ersätta det restnoterade. I vissa fall, då restnoteringen bedöms som allvarlig och det är nödvändigt att informera om tillgängliga behandlingsalternativ, går Läkemedelsverket ut med särskild information på sin webbplats.

Läkemedelsverket besvarar löpande frågor om restnoteringar och har viss information på sin webbplats⁵. Av 122 301 telefonfrågor om läkemedel som under år 2014 besvarades av Läkemedelsupplysningen vid Läkemedelsverket analyserades ett stickprov bestående av 9 649 frågor. Av dessa handlade 60 frågor om restnoteringar. Vanliga frågor var varför läkemedel x inte går att få tag på samt vad som kan användas istället.

Sedan maj 2013 har Läkemedelsverket uppmanat läkemedelsföretagen att använda en särskild blankett (se bilaga 1) när de anmäler en restnotering till Läkemedelsverket. Denna skickas från Läkemedelsverket till läkemedelsföretag som kontaktar Läkemedelsverket om restnotering, med en uppmaning om att använda blanketten eftersom det underlättar insamlandet av relevant information för Läkemedelsverkets vidare utredning och bedömning.

4.4. Restnoteringar av olika slags läkemedel och hur de hanteras

4.4.1. Så kallade rekvisitionsläkemedel

Rekvisitionsläkemedel är inget entydigt begrepp. Rekvisitionsläkemedel kan sägas vara alla läkemedel som beställs (rekvireras) från sjukhusapotek till avdelningar och mottagningar på sjukhus, men kan även innefatta läkemedel som beställs från öppenvårdsapotek av öppenvården. Läkemedel kan förordnas både genom förskrivning på recept eller genom rekvisition. Ett och samma läkemedel kan således beroende på användningsområde vara både ”öppenvårdsläkemedel” och ”slutenvårdsläkemedel”. Det är därmed svårt att identifiera vilka läkemedel som ska anses vara s.k. rekvisitionsläkemedel.

En allvarlig konsekvens vid en långvarig restnotering av läkemedel som används inom slutenvården kan bli att planerade behandlingar försenas. Ofta kan en restsituation hanteras genom ett byte till ett likvärdigt läkemedel. Men om det inte finns något lämpligt ersättningsläkemedel uppstår en situation där patienten riskerar att inte få den behandling som behövs. Sådana situationer kan få allvarliga konsekvenser för patientsäkerheten.

4.4.2. Smittskyddsläkemedel

Smittskyddsläkemedel är ingen särskild kategori av läkemedel utan utgörs av alla de olika läkemedel som kan ordineras till en patient som har eller misstänks ha en allmänfarlig smittsam sjukdom och som behövs för att minska risken för smittspridning. Sådana läkemedel är enligt 7 kap. 1 § smittskyddslagen (2004:168) kostnadsfria för patienten. Läkemedel som vanligen används är antibiotika och antivirala läkemedel. Nuvarande hantering av smittskyddsläkemedel och förslag till vissa förändringar beskrivs i SOU 2014:20, Läkemedel för särskilda behov⁶, vilken för närvarande är under hantering av regeringen.

⁵ Se bl.a. www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Allmanhet/Vad-ar-ett-lakemedel/Restnoteringar/

⁶ www.regeringen.se/sb/d/108/a/237597

4.4.3. Vacciner

Vacciner som ingår i det allmänna vaccinationsprogrammet upphandlas gemensamt för landstingen av SKL:s upphandlingsbolag Kommentus. När en restnotering på ett sådant vaccin uppstår får detta stora konsekvenser för den förebyggande barnhälsovården. Det är i dessa situationer ofta svårt att få en övergripande bild av restnoteringen. Landsting, BVC och skolhälsovård är i dagens läge beroende av att läkemedelsföretag går ut med en samlad information om restsituationen. Berörda myndigheter (Läkemedelsverket, Folkhälsomyndigheten och Socialstyrelsen) informeras inte regelmässigt om en restnotering men får ofta, var för sig, frågor från olika instanser i vården. Detta leder lätt till brist på samlad information och till oklarheter.

4.5. Läkemedelsverkets rapport 2013

Läkemedelsverket fick 2013 i uppdrag av regeringen att 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 restnoteringar beror på. Vidare ingick i uppdraget att vid behov lämna förslag på hur restnoteringar kan minska respektive hur konsekvenserna kan mildras när en restnotering ändå uppstår. Uppdraget rapporterades den 18 december 2013⁷.

I rapporten konstaterades att orsakssambanden är komplexa och att det saknas heltäckande data för att avgöra hur stor omfattningen av restnoteringar är, men att uppgifter tyder på ökad frekvens på global och EU-nivå. Några förslag för att minska restnoteringar och mildra deras konsekvenser beskrevs. Slutsatsen var att omfattningen av restnoteringar fortsatt bör följas och utredas vidare. Insamlingen av data bör inkludera samtliga läkemedel, inklusive läkemedel inom utbytessortimentet, och orsaker till uppkommen restsituation. Vidare föreslogs en anmälningsskyldighet och samordnad publicering av restnoteringar, enligt norsk modell, som den mest lämpade åtgärden att arbeta vidare med. Utredningen framförde att den närmare utformningen av detta bör diskuteras vidare med inblandade aktörer, särskilt förhållandet till förmånsregleringen och omfattningen av och formerna för publicering.

4.6. Åtgärder för ökad tillgänglighet som vidtagits sedan Läkemedelsverkets rapport om restnoteringar 2013

Läkemedels- och apoteksutredningen (S 2001:07) har under senare år utrett flera olika aspekter av tillgänglighet och prissättning av läkemedel. Regeringen har utifrån utredningens olika förslag bland annat valt att införa vissa förändringar av regelverket kring tillhandahållandeskyldighet. Exempel på detta är förtydligandet av öppenvårdsapotekens tillhandahållandeskyldighet (se 9 § förordning (2009:659) om handel med läkemedel) och

⁷www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/Nyheter-2013/Utredning-om-restnoteringar-overlamnad-till-regeringen/

kravet på öppenvårdsapoteken att de i de fall de inte direkt kan tillhandahålla ett läkemedel ska informera konsumenten om på vilket eller vilka öppenvårdsapotek läkemedlet eller varan finns för försäljning (se 2 kap 6 § p 13 lagen (2009:366) om handel med läkemedel). För att ett läkemedel ska kunna bli periodens vara eller en reserv nästkommande månad finns numera ett krav på att företaget bekräftar till TLV att läkemedlet kan tillhandahållas under hela försäljningsperioden, se mer i avsnitt 4.6.2 nedan.

Läkemedelsverket införde år 2013 bestämmelser om apotekens möjligheter till akuta leveranser. Av Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2009:10) om distanshandel vid öppenvårdsapotek framgår att om en enskild konsument har ett akut behov av ett läkemedel och öppenvårdsapoteket inte kan tillhandahålla läkemedlet omedelbart kan apoteket agera avhämtningsställe åt ett annat öppenvårdsapotek som expedierar läkemedlet. En förutsättning för detta förfarande är att läkemedelsbehovet inte kan tillgodoses genom normala beställningsrutiner.

4.6.1. Lagerstatustjänst

Sveriges Apoteksförening och Läkemedelsindustriföreningen (LIF) lanserade i maj 2014 en gemensam funktion för lagerstatus som gör det möjligt för kunder att i förväg kontrollera om ett läkemedel finns tillgängligt eller om det måste beställas. Tjänsten är tillgänglig för datorer, läsplattor och mobiler via Fass.se och Sverigesapotek.se. När en fråga om tillgänglighet för ett visst läkemedel inom ett visst geografiskt område ställs via dessa kanaler hämtas denna information in via apoteksaktörernas egen lagerinformation. Av svaret på sökningen framgår om läkemedlet finns i lager, om apoteket har ett fåtal i lager eller om läkemedlet inte finns i lager. Även uppgifter om öppettider, adress och telefonnummer till berörda apotek anges. Vissa läkemedel, som exempelvis narkotikaklassade läkemedel och licensläkemedel, omfattas inte av tjänsten.

4.6.2. TLV:s hantering av tillgänglighet för utbytbara varor som ingår i periodens vara-systemet

Av de utbytbarhetsgrupper som Läkemedelsverket beslutat om ingår vissa grupper (de med generisk konkurrens) i periodens vara-utbytet. Detta gäller för de läkemedel som omfattas av första stycket 21 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. TLV delar in förpackningarna som ingår i en utbytbarhetsgrupp i förpackningsstorleksgrupper. I varje förpackningsstorleksgrupp utses periodens vara och två reserver till periodens vara. För att en vara ska kunna utses till periodens vara eller reserv till periodens vara krävs att läkemedelsföretaget bekräftat att varan kan tillhandahållas till hela marknaden med en tillräcklig hållbarhet under hela prisperioden (gäller sedan den 1 oktober 2014).

Av de varor som företagen bekräftat tillhandahållande för utses den vara som har lägst försäljningspris per enhet i förpackningsstorleksgruppen till periodens vara. Varan med näst lägst pris blir första reserv o.s.v. Prisperioden är en månad lång. Därför kan företagen ansöka om prisändringar varje månad och TLV utser periodens vara för en månad i taget. TLV:s arbete genomförs i en tremånaders-cykel där månad 1 är ansökningsmånad, månad 2 besluts månad och månad 3 prisperiod (försäljningsmånad). Under ansökningsmånaden kan företagen skicka in ansökningar om prisändringar som TLV fattar beslut om den femte arbetsdagen i besluts månaden. De nya priserna börjar gälla den första dagen i prisperioden. Ungefär den sjunde arbetsdagen i besluts månaden publicerar TLV en preliminär lista över periodens varor för kommande prisperiod. Företagen får i samband med detta ett mejlutskick med en länk till den preliminära listan som publiceras på TLV:s hemsida. Det är enbart personer som har lämnat en fullmakt eller annan behörighetshandling till TLV, som visar att de kan företräda sitt företag gentemot TLV, som får mejlutsickket och som har möjlighet att besvara detta.

När den preliminära listan publicerats har företaget 48 timmar på sig att bekräfta till TLV vilka läkemedel det kan tillhandahålla under den kommande försäljningsmånaden. Företagen använder sig av en färdig svarsmall som finns med i mejlutsickket och som även finns på TLV:s hemsida. Detta innebär att när bekräftelsen av tillhandahållande mejlas till TLV garanterar avsändaren att de läkemedel som anges på bekräftelsen kan tillhandahållas till hela apoteksmarknaden under hela prisperioden med en tillräcklig hållbarhet (12 b § TLVFS 2009:4). Om ett företag inte kommer in med en bekräftelse av tillhandahållande i tid, anser TLV att företagets varor inte kan tillhandahållas i den omfattning som krävs för att utses till periodens vara. När svarstiden är slut och företagets bekräftelser hanterats av TLV publiceras en lista på TLV:s hemsida över periodens vara som kommer att gälla för kommande prisperiod. Av denna lista framgår det vilka förpackningar som blivit periodens vara respektive reserver.

Om ett läkemedelsföretag har bekräftat att en vara kan tillhandahållas och detta sedan förändras inför eller under prisperioden så är företaget skyldigt att anmäla detta till TLV. När TLV får in en sådan anmälan utser myndigheten en ny periodens vara i förpackningsstorleksgruppen. Även apoteken kan anmäla till TLV om de inte kan beställa periodens vara till nästa leveranstillfälle. I de fall TLV får in anmälningar från apotek mejlar TLV en förfrågan om tillgänglighet till berört företag. Företaget ska då bekräfta varans tillgänglighetsstatus till TLV inom angiven tid. Dessutom kan e-Hälsomyndigheten anmäla varor som inte marknadsförs i NPL (nationellt produktregister för läkemedel). Även i dessa fall kontrollerar TLV med företaget för att få besked om varan kan tillhandahållas eller inte.

Om det råder oklarhet ifall en vara är tillgänglig för beställning eller inte kan TLV begära in ett underlag där företagen visar att varan finns för beställning hos partihandeln. I de fall ett företag bekräftat att en vara kan tillhandahållas under hela prisperioden och det sedan visar

sig att de inte kan uppfylla det, beslutar TLV att läkemedlet är otillgängligt. TLV kan då öppna ett ärende om sanktionsavgift mot det företag som marknadsför läkemedlet.

Det förekommer att förpackningsstorleksgrupper saknar utsedd periodens vara inför eller under en försäljningsperiod. Avsaknaden av utsedd periodens vara behöver inte innebära att det är en restnotering. Det kan fortfarande finnas varor tillgängliga på marknaden, men inte i tillräcklig mängd för att företagen ska kunna tillhandahålla dessa till hela marknaden under hela prisperioden.

4.7. Internationella initiativ

Restnoteringar är en fråga som allt mer uppmärksammas på europeisk och global nivå. Ett flertal olika initiativ har tagits av såväl myndigheter som branschorganisationer. Nedan följer en kort beskrivning av några aktuella initiativ och hur frågan om restnoteringar hanteras i Norge respektive Nederländerna.

4.7.1. EMA

EMA anger på sin webbplats att restnoteringar inom EU i de flesta fall hanteras av de nationella myndigheterna, men att EMA i vissa fall kan bli involverat, t.ex. då en restnotering är förknippad med säkerhetsproblem som rör flera medlemsländer. EMA anger att arbete pågår hos europeiska regulatoriska myndigheter för att minimera påverkan av restnoteringar genom att:

- Samarbeta med läkemedelsföretag för att lösa tillverknings- och distributionsfrågor.
- Dela information med internationella partners om alternativa försörjningskällor.
- Söka information från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal om hur restnoteringar påverkar, för att stödja beslutsfattande.
- Vidta åtgärder för att tillåta att alternativa läkemedel eller leverantörer används.

Under de senaste åren har EMA initierat en rad aktiviteter rörande restnoteringar. Detta arbete kan sägas ha inletts med att EMA år 2012 i syfte att förse europeiska unionens patienter med kontinuerlig tillgång till läkemedel publicerade ett s.k. reflection paper⁸. I dokumentet konstaterar EMA att EU-regelverket kräver obligatorisk föransmälan från innehavaren av försäljningstillståndet vid avbrott i läkemedelsförsörjning i fall av permanent eller temporärt uppehåll och för tillverkare i fall av defekt som kan leda till begränsat tillhandahållande. Bland åtgärderna som beskrivs i en implementeringsplan anges bland annat framtagande av

⁸

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2013/10/event_detail_000796.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3

standard för hantering av rapporter om restnoteringar då en EU-samordning behövs, utveckling av internationell samverkan och framtagande av ett s.k. concept paper om proaktiv riskhantering för tillverkare och försäljningstillståndsinnehavare.

Hösten 2013 arrangerade EMA en workshop om restnoteringar⁹ orsakade av tillverknings- och kvalitetsproblem, med deltagande från såväl myndigheter som industri. Rubriken var ”Utveckling av ett proaktivt förhållningssätt för att förebygga” (Developing a proactive approach to prevention) och läkemedelsföretagen uppmanades att ta fram förslag för ett bättre förebyggande arbete.

Ett industrisamverkansprojekt bestående av tre ”task forces” bildades och har levererat följande planer:

1. Risk based approach for the prevention and management of drug shortages (PDA);
2. Drug shortages prevention plan - Quality System perspective (ISPE)
3. Industry communication principles to the authorities (AESGP/EFPIA/EGA/PPTA)

EMA låter numera på sin webbplats publicera en katalog med information om restnoteringar för humana läkemedel som berör eller befaras beröra fler än ett medlemsland inom EU¹⁰. EMA har bedömt dessa restnoteringar och ger rekommendationer till patienter och hälso- och sjukvårdspersonal. För att rapportera potentiella restnoteringar som beror på problem med GMP eller kvalitet uppmanas företag att skicka e-post till qdefect@ema.europa.eu. I praktiken är det framför allt läkemedel som godkänts via den centrala proceduren, dvs. är godkända av EU-kommissionen för hela EU, som anmäls och publiceras här. EMA har även tagit fram ett antal dokument riktade i första hand till myndigheterna som ska delta i koordinering av gemensamma aktiviteter kring restnoteringar.

EMA arbetar vidare med hur olika åtgärder kan vidtas, t.ex. i form av ändrade riktlinjer m.m. Arbeta för att minska restnoteringar och deras konsekvenser pågår även i olika arbetsgrupper, t.ex. IWP (Inspectors Working Party). Vidare planeras för genomförande av en workshop i oktober 2015 för att med berörda aktörer gå igenom vilka åtgärder som har genomförts hos det olika berörda.

Det kan förväntas att EMA fortsatt kommer att agera i frågor om restnoteringar, särskilt som frågan om tillgång och leveranser av läkemedel tas upp som ett strategiskt mål i dokumentet

9

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2013/10/event_detail_000796.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3

10

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000376.jsp&mid=WC0b01ac058074f178

EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020¹¹ vilket under våren 2015 är utsänt för publik konsultation.

4.7.2. Hantering av restnoteringar i Norge

Läkemedelsverket har inom ramen för detta uppdrag haft kontakt med den norska läkemedelsmyndigheten (Statens Legemiddelverk) i syfte att studera hur restnoteringar hanteras där. I Norge är restnoteringar anmälningspliktiga enligt Legemiddelverkets föreskrifter och med hänvisning till EU-direktiven. Anmälan till myndigheten ska skickas senast två månader före förväntat avbrott i tillhandahållandet av ett läkemedel, eller så snart som möjligt.

Försäljningstillståndsinnehavaren förväntas fylla i ett elektroniskt formulär med information om läkemedlet, orsaken till avbrottet samt en värdering av konsekvenser, och skicka in det via e-post. Legemiddelverket publicerar restnoteringar i en sammanställd översikt, tillsammans med avregistreringar, på sin webbplats¹². Alla anmälda restnoteringar publiceras inte, t.ex. kortvariga restnoteringar (de som förväntas pågå mindre än fyra veckor) eller fall där det finns andra förpackningsstorlekar tillgängliga. Restnoteringar för generika och receptfria läkemedel publiceras dock i listan. Här ges också råd till hälso- och sjukvårdspersonal och apotek kring hur restnoteringen kan hanteras, t.ex. med alternativa produkter. Vissa restnoteringar publiceras även som enskilda nyheter.

Legemiddelverket uppdaterar listan med information om att läkemedlet åter är tillgängligt i den mån de får in de uppgifterna från MAH. De efterfrågar däremot inte den informationen aktivt. Det finns möjlighet att abonnera på översikten och därigenom få ett meddelande via e-post när den uppdateras.

4.7.3. Hantering av restnoteringar i Nederländerna

I Nederländerna är läkemedelsföretagen skyldiga att anmäla restnoteringar till läkemedelsmyndigheten (CBG-MEB)¹³. Läkemedelsmyndigheten föreslog år 2013 en modell för analys av vilka konsekvenser en restnotering på läkemedel kan ha, baserat på tänkbara konsekvenser för patienter med olika karakteristika, population och berört läkemedel. Baserat på detta analyseras tänkbara konsekvenser av bristen, och av ett byte till alternativ läkemedelsprodukt. Bristens konsekvenser klassificeras som små, medelstora eller svåra.

¹¹

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000292.jsp&mid=WC0b01ac05800293a4

¹²

www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/Legemiddelangel_og_avregistreringer/Sider/default.asp

¹³

www.cbg-meb.nl/CBG/en/human-medicines/medicinal+products/What_is_the_legal_framework_regarding_shortages/default.htm

Utifrån denna bedömning kan läkemedelsmyndigheten fatta beslut om huruvida åtgärder behöver vidtas, och i så fall vilka. CBG-MEB anger på sin webbplats att de i samverkan med andra myndigheter nationellt och på europeisk nivå arbetar med att hantera frågan om restnoteringar¹⁴.

5. Kartläggning av restnoteringar samt analys av orsakerna

Som en del i regeringsuppdraget har Läkemedelsverket genomfört insamling av information kring restnoteringar som inkommit till Läkemedelsverket. Till stöd för informationsinhämtningen har en särskild blankett använts (bilaga 1). Denna insamling har genomförts i två delar.

I den första delen har en *retrospektiv* genomgång genomförts av företagens anmälningar om restnoteringar och som redan fanns i Läkemedelsverkets diarium. Den genomgången omfattar anmälningar som inkommit till myndigheten från och med den 1 januari 2012 till och med den 30 juli 2013. Sammanställning av data har gjorts av Läkemedelsverket ur uppgifter som finns i ärendena, med hjälp av ovan nämnda blankett. Företagen har inte tillfrågats om kompletterande information i den retrospektiva genomgången.

I den andra delen har en strukturerad *prospektiv* insamling av information om anmälda restnoteringar genomförts genom att innehavaren av godkännandet för försäljning för det aktuella läkemedlet svarat på frågorna i blanketten. Insamlingen skedde från den 31 juli 2013 till den 28 februari 2015.

Den totala insamlingen under tidsperioden 1 januari 2012 till 28 februari 2015 har resulterat i 185 blanketter. Den första delen där insamlingen gjordes retrospektivt ur diariet resulterade i 97 blankettsvar. Den prospektiva insamlingen resulterade i 88 blankettsvar. Analyserade uppgifter från den retrospektiva delen under perioden 1 januari 2012 till 31 oktober 2013 samt de 12 första prospektiva blankettsvaren är även redovisade i Läkemedelsverkets rapport avseende restnoteringar (2013-12-18)¹⁵.

¹⁴ [www.cbg-meb.nl/CBG/en/human-](http://www.cbg-meb.nl/CBG/en/human-medicines/medicinal+products/How+does+the+MEB+deal+with+medicine+shortages/default.htm)

[medicines/medicinal+products/How does the MEB deal with medicine shortages/default.htm](http://www.cbg-meb.nl/CBG/en/human-medicines/medicinal+products/How+does+the+MEB+deal+with+medicine+shortages/default.htm)

¹⁵ <https://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/Nyheter-2013/Utreddning-om-restnoteringar-overlammnad-till-regeringen/>

5.1. Inkomna anmälningar om restnotering fördelade över tid

	2012	2013	2014	2015
Januari	2	3	0	9
Februari	6	5	2	8
Mars	1	8	0	*
April	7	6	0	
Maj	7	10	1	
Juni	5	8	2	
Juli	2	3	7	
Augusti	5	3	9	
September	2	6	6	
Oktober	4	2	11	
November	4	0	12	
December	10	0	9	
Totalt	55	54	59	17*

*Endast rapporter inkomna till och med utgången av februari 2015 har analyserats i denna rapport.

Restnoteringarnas fördelning över tid anges i tabellen ovan. Datum då restnoteringen anmäldes till LV har använts för indelning. Detta beror på att datum när restnoteringen inträffade inte är angivet tillräckligt noggrant och ofta saknas. Under den undersökta tidsperioden har antalet anmälda restnoteringar per år varit relativt lika och varierande mellan 54 och 59 restnoteringar årligen. Antalet restnoteringar per månad varierar mellan inga anmälda och 12 anmälda.

5.2. Fördelning på orsaker till restnoteringar

I Läkemedelsverkets blankett för information om restnoteringar (se bilaga 1) ska företagen ange orsak till leveransstörningen/restnoteringen. Nedan ges en sammanställning av de orsaker som angetts.

Orsak	Retrospektiv	Prospektiv 1:a	Prospektiv 2:a	Totalt 1 jan 2012 – 28 feb 2015	Procentuell fördelning
Kvalitetsdefekter	30	4	8	42	23
Brist på aktiv substans	4	1	10	15	8
Ändring i produktionsprocessen	5	0	3	8	4
Felbedömning i produktionsplaneringen	10	1	6	17	9
Transportskador	1	0	0	1	1

Oväntat stor efterfrågan	15	2	24	41	22
Planerad indragning på svenska marknaden	0	0	0	0	0
Övrigt	32	4	25	61	33
Totalt	97	12	76	185	100

Några exempel på de orsaker som företagen i fritext uppgett som skäl till leveransstörningen/restnoteringen är:

Kvalitetsdefekter

- Tekniskt problem relaterat till packningsprocessen av vaccinet.
- Kvalitetsproblem av de sista batcherna från nuvarande fabrik innan flytt till ny fabrik.
- Problem upptäckt under produktion. Uppfyller ej specifikation (är viss osäkerhet med levande vaccin).
- Indragning av batch. Risk för felaktiga sprutnålar.
- Ja, utredning pågår kring haltproblem. Flera batcher berörda.
- Det har inte kunnat uteslutas att produkten innehåller spår av järnoxid. Produkten har dragits in.
- Avvikelse i produktens stabilitetsprofil (indragning genomfördes för vissa satser) och restnoteringen härrör från detta.
- Under de senaste veckorna har vår tillverkare inte kunnat frisläppa och distribuera produkten p.g.a. icke godkänd biodistributionstest vid tillverkningen. En projektgrupp är tillsatt och för närvarande pågår utredning. Projektgruppen beräknar kunna identifiera orsaken till avvikelsen under de kommande veckorna.
- Närvaro av en förorening i startmaterialet som används i syntesen av den aktiva substansen.

Brist på aktiv substans (API)

- Kvalitetsdefekt (fel partikelstorlek) hos vissa batcher av aktiv substans.
- Företaget har under en tid haft tillverkningsproblem av aktiv substans vilket gjort att tillgången på slutlig produkt begränsats. Dock är lagernivåerna starkt påverkade och företaget ser nu över hur man ska kunna möta efterfrågan globalt.
- Ja, befintlig godkänd leverantör har upphört med leveranser. En ny API-tillverkare identifierades och variation är inskickad, men den nya API-leverantören har inte kunnat leverera godkänd vara samt har inte skickat in slutna delen på DMFen. En annan API-leverantör har nu identifierats och prover har beställts hem. Variation kommer att skickas in.
- Ja, leveransproblem av API.

- Ja. På grund av råvarubrist vid tillverkning så stannade produktionen.
- Genom kontraktstillverkaren har företaget fått kännedom om att det inte finns API tillgänglig från substansstillverkaren. Ingen ny API-tillverkare har kunnat identifieras och därmed saknas API för fortsatt tillverkning.
- Avbrottet i försörjning beror ursprungligen på laboratorieutredning hos tillverkaren av aktiv substans.

Ändring i produktionsprocessen

- Tillverkningen av ett antal produkter flyttades från fabrik A till en extern tillverkare. På grund av förseningar i införandet av en tredje produktionslina har den nya tillverkaren inte haft tillräcklig kapacitet.
- En variationsansökan för att registrera en alternativ tillverkare av aktiv substans måste skickas in till LV för godkännande.

Felbedömning i produktionsplaneringen

- Försenad leverans från tillverkaren (2 st).
- Miss i produktionsplaneringen hos tillverkaren.
- Produktion sker sällan, vilket gör produktionsplaneringen svår. Detta i kombination med oväntat stor efterfrågan orsakar denna rest.
- Försenad leverans från tillverkaren p.g.a. brist på API.

Transportskador

- Produkt frös under transport.

Oväntat stor efterfrågan

- Större försäljning än prognosticerat. Normalt jämn försörjning, men p.g.a. att den andra produkten som finns på marknaden har ojämn distribution under 2013 har försäljningen av produkten varit större.
- Ett dosapotek köpte oväntat upp en stor mängd av lagret trots att det finns storpack tillgängligt (1000 tabletter i burk).
- Parallellimportörer har plötsligt tappat leveransförmåga. Originaltillverkaren har i normalfallet endast 10 % av marknaden varför plötslig efterfrågeökning gör att de hamnar i rest.
- Vi jobbar ej aktivt med denna produkt men blev månadens vara då vi plötsligt hade lägst pris.
- Ja, p.g.a. att produkt från annan leverantör är restnoterad sedan en längre tid. Företagets prognos var gjord efter information om att produkt från annan leverantör åter skulle finnas tillgänglig i maj.
- Stor åtgång med anledning av tidigare restorder.

- Ja, annan produkt i rest.
- Beroende på överförsäljning på den tyska marknaden.
- Kraftigt ökad försäljning p.g.a. att annan motsvarande produkt haft restnotering under en period.
- Orsaken till denna restnotering är oväntad stor efterfrågan då annat företag restnoterar denna förpackningsstorlek.
- P.g.a. restsituation hos andra leverantörer har försäljningen varit extremt och onormalt hög de senaste månaderna.
- För närvarande tillhandahåller inte parallellimportörerna produkten och p.g.a. detta har företagets lager tagit slut i förtid.
- Högre efterfrågan än prognosticerat i kombination med höga fluktuationer på den nordiska marknaden har lett till restnoteringar av svensk förpackning.
- Som en konsekvens av ökad efterfrågan från svenska marknaden har tillfällig brist på vaccinet uppstått.

Övrigt

- Kontraktstillverkare blivit försenad med metodutveckling och validering av ny haltmetod.
- Produkten återkallad p.g.a. misstanke om mikrobiell kontamination av sukros.
- Flera nivåer av orsak. Produkten är svår att prognosticera, liten och ojämn användning. Tidigare restnotering på annan beredningsform kan ha påverkat förbrukningen.
- Befintlig fabrik har kapacitetsproblem. Restnoterad produkt tillverkas på samma fyllningslinje som ett läkemedel som används för att behandla ett livshotande tillstånd. Detta läkemedel har fått en ökad global efterfrågan.
- Fördröjning av restresultat vid QC-kontroll.
- Underleverantör av hjälpämne slutade tidigare i år sin tillverkning. Produktionen har inte hunnit ikapp det glapp i leverans som uppstod.
- Personalen på fabriken strejkar, produktionskapaciteten är tillfälligt lägre.
- Problem med media fill batch som fallerade. Den restnoterade produkten fylldes på samma produktionslinje som frystorkade produkter men var ej syftet för valideringen.
- Produktionen av produkten har av vår externa tillverkare avslutats på grund av för liten och sjunkande försäljningsvolym.
- Försenad leverans från tillverkare p.g.a. leveransproblem med ingående material för tillverkningen.
- Fabrikens produktionskapacitet klarar inte av att möta den globalt mycket höga efterfrågan på de två vaccinerna och det finns nu endast en begränsad mängd acellulär pertussisbulk att tillgå. Till följd av denna produktionsbegränsning uppstår nu en brist av ovan nämnda vacciner på den svenska marknaden.

- Tillverkningsteknisk utredning.
- Enligt plan skulle tillverkaren ha frisläppt ny batch innan de stängde för semester i augusti, men så skedde inte på grund av tidsbrist.
- Produktionstekniskt problem.
- Företaget har för tillfället en minskad tillverkningskapacitet för hepatit A-bulk. Begränsningarna är resultatet av ett oväntat utrustningsfel i den fabrik som tillverkar hepatit A-bulk och på grund av detta är produktionen försenad.
- Planerad fabriksflytt som blivit kraftigt försenad.
- Byte av MAH.
- Avvikelser vid rutintestningen av pertussis-komponenten i vaccinet hos tillverkaren har medfört att tiden från produktion till frisläppande på marknaden av produktionsbatcher har ökat signifikant och förseningar i leveranserna har uppstått.
- Förseningar i försörjningskedjan. Förseningarna härrör från att få batchprotokoll finaliserade i tid, en förutsättning för att få produktbatcher frisläppta för försäljning.
- Produktionsflytt, felbedömning gällande ledtider på nytt artwork.
- Kapacitetsproblem hos tillverkaren.
- Installation och validering av ny testutrustning för analys inför frisläppande.
- Tillverkaren har erfärut avvikelse med avseende på mikrobiologiskt skick för den råvara som ska användas för tillverkning av produkten.

5.3. Fördelning på ATC-koder

Nedan beskrivs för vilka ATC-koder¹⁶ information om leveransstörningen/restnoteringen inkommit till Läkemedelsverket.

ATC-kod	ATC-kod i klartext	Antal rapporterade restnoteringar	Antal enskilda händelser
J01	Antibakteriella medel för systemiskt bruk	17	13
S01	Medel vid ögonsjukdomar	16	8
J07	Vacciner	12	11
C01	Medel vid hjärtsjukdomar	11	9
J05	Virushämmande medel för systemiskt bruk	9	6
R06	Antihistaminer för systemiskt bruk	9	4
G03	Könshormoner	8	7
N03	Antiepileptika	8	5
N05	Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel	8	5

¹⁶ Anatomic Therapeutic Chemical classification system

H01	Hypofys- och hypotalamushormoner	5	4
L01	Cytostatiska/cytotoxiska medel	5	4
N06	Psykoanaleptika	5	4
A07	Antidiarroika, intestinala antiinflammatoriska och antiinfektiva medel	4	4
G04	Urologiska medel	4	4
L03	Immunstimulerande medel	5	3
N01	Anestetika	4	3
A08	Antiobesitasmedel, exkl. dietprodukter	3	1
A10	Diabetesmedel	3	2
C10	Medel som påverkar serumlipidnivåerna	3	2
R05	Medel mot hosta och förkylning	3	1
A03	Medel vid funktionella magtarmsymtom	2	2
A09	Digestionsmedel, inkl. enzymer	2	2
B03	Medel vid anemier	2	1
C03	Diuretika	2	2
D06	Antibiotika och kemoterapeutika för utvärtes bruk	2	1
D11	Övriga dermatologiska medel	2	2
H02	Kortikosteroider för systemiskt bruk	2	2
L02	Endokrinterapi	2	2
L04	Immunosuppressiva medel	2	2
N02	Analgetika	2	2
QI02	Immunologiska medel för bovidae (veterinär)	2	1
V10	Terapeutiska radiofarmaka	2	1

De 185 blanketterna med restnoteringar kunde grupperas i 139 enskilda händelser. En händelse innefattar då restnoteringar som bedöms ha samma orsak, till exempel att en restnotering av två eller flera styrkor uppkommer på grund av samma kvalitetsproblem i tillverkningen eller att en restnotering återkommer. Av de 185 restnoteringarna avser 75 injektabilia, d.v.s. sterila läkemedel som är avsedda att administreras genom injektion eller infusion. Av de insamlade restnoteringarna gäller endast ett ärende en veterinärläkemedel.

Av den information som inkommit till Läkemedelsverket under den studerade tidsperioden har följande läkemedelsgrupper haft flest restnoteringar: Antibakteriella medel för systemiskt bruk (J01), Vacciner (J07), Medel vid hjärtsjukdomar (C01) samt Medel vid ögonsjukdomar (S01).

5.4. Särskilt om rekvisitionsläkemedel

5.4.1. Restnoteringar i Västra Götalandsregionen

För detta uppdrags räkning har Läkemedelsverket från Västra Götalandsregionen (VGR) fått ta del av antal restnoteringar för s.k. rekvisitionsläkemedel för veckorna 28 till 37 (7 juli 2014 till 14 september 2014). Sammanställningen av restnoteringar gäller det sortiment som Västra Götalandsregionen definierar som förstahandsval. Det definierade sortimentet består av ca 3 000 artikelnummer, varav ca 900 är upphandlade.

Antal restnoteringar av rekvisitionsläkemedel för VGR per vecka fördelat på ATC-kod

ATC-kod	ATC-kod i klartext	v. 28	v. 29	v. 30	v. 31	v. 32	v. 33	v. 34	v. 35	v. 36	v. 37
A01	Medel vid mun- och tandsjukdomar	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1
A02	Medel vid syrelaterade symtom	1	1	1	3	2	2	2	1	1	1
A03	Medel vid funktionella mag-tarmsymtom	3	3	3	4	4	3	3	3	2	2
A04	Antiemetika	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-
A06	Medel vid förstoppning	4	4	4	3	3	3	2	2	2	3
A10	Diabetesmedel	1	1	2	2	2	2	2	3	1	1
A11	Vitaminer	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-
B01	Antikoagulantia	-	1	3	1	1	1	-	-	-	-
B05	Blodersättning och infusionsvätskor	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
C01	Medel vid hjärtsjukdomar	5	6	6	6	5	5	4	4	4	4
C03	Diuretika	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1
C04	Perifera vasodilatorer	-	-	1	1	1	1	1	1	1	-
C08	Kalciumantagonister	-	-	1	1	1	1	1	1	-	-
C09	Medel som påverkare renin-angiotensinsystemet	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
C10	Medel som påverkar serumlipidnivåerna	1	1	1	2	1	1	1	2	2	3
D05	Medel vid psoriasis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
D07	Kortikosteroider för utvärtes bruk	2	2	3	3	3	3	6	6	7	7
G03	Könshormoner	3	3	2	2	1	1	1	2	1	1
G04	Urologiska medel	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
H01	Hypofys- och hypotalamushormoner	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
H02	Kortikosteroider för systemiskt bruk	3	2	2	1	2	1	1	1	2	1
H03	Tyroideabehandling	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-

J01	Antibakteriella medel för systemiskt bruk	5	5	5	5	5	6	4	5	5	5
J02	Antimykotika för systemiskt bruk	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2
J04	Medel mot mykobakterier	2	2	2	2	2	2	2	1	-	-
J05	Virushämmande medel för systemiskt bruk	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
J06	Immunsera och immunglobuliner	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
J07	Vacciner	2	3	3	4	3	3	3	3	3	3
L01	Cytostatiska/cytotoxiska medel	1	1	1	1	1	2	2	2	-	-
L02	Endokrinterapi	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
L03	Immunstimulerande medel	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
L04	Immunsuppressiva medel	5	5	4	3	4	4	4	4	3	3
M01	Antiinflammatoriska och antireumatiska medel	5	5	5	5	3	2	2	3	4	3
M05	Medel för behandling av skelettsjukdomar	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
N01	Anestetika	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2
N03	Antiepileptika	1	1	-	-	1	2	3	1	1	1
N05	Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel	4	5	6	5	4	4	3	4	5	8
N06	Psykoanaleptika	6	6	6	6	6	7	8	9	8	8
N07	Övriga medel med verkan på nervsystemet	4	3	3	3	4	4	3	3	3	4
R01	Medel vid nässjukdomar	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
R03	Medel vid obstruktiva lungsjukdomar	4	4	3	4	4	4	4	4	5	5
R05	Medel mot hosta och förkylning	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
R06	Antihistaminer för systemiskt bruk	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
S01	Medel vid ögonsjukdomar	1	2	4	4	3	3	2	2	2	2
S03	Medel vid ögon- och öronsjukdomar	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
V01	Allergener	1	1	2	1	1	1	2	1	2	1
V03	Medel vid förgiftningar, överdoseringar m.m.	4	4	3	4	4	4	4	4	3	4
V04	Diagnostiska medel	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

V07	Tekniska hjälpmedel	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
-----	---------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Antalet restnoteringar per vecka är ca 100 st. Av dessa är ca 40 % injektabilia (d.v.s. läkemedel som är avsedda att injiceras). Läkemedelsgrupper med många restnoteringar är bl. a. C01 Medel vid hjärtsjukdomar, D07 Kortikosteroider för utvärtes bruk, J01 Antibakteriella medel för systemiskt bruk, J07 Vacciner, N05 Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel samt N06Psykoanaleptika.

5.4.2. Restnoteringar i Landstinget i Jönköpings län

Från Sjukhusapoteket, Landstinget i Jönköpings län, har Läkemedelsverket 2014-11-03 erhållit information om restnoteringar gällande s.k. rekvisitionsläkemedel. Sjukhusapoteket har sedan cirka ett år tillbaka bevakat och dokumenterat restnoteringar som berört dem. Det har gällt både de läkemedel som är upphandlade och de som inte är det. De läkemedel Sjukhusapoteket mest har uppmärksamhet på när det gäller restnoteringar är landstingets upphandlade läkemedel samt läkemedel där det inte finns generika i samma styrka eller där det inte finns några generika alls. Nedan återges Sjukhusapotekets rapport om frekvens och duration av restnoteringar samt Sjukhusapotekets analys.

Substansnamn och styrka	Kan utbyte ske inom samma styrka?	Kan byte ske till annan styrka eller förpackning?	Antal restperioder senaste året	Ungefärlig duration av restperioden
ATC-kod J01, Antibakteriella medel för systemiskt bruk				
klindamycin 150mg/ml 10x2ml	Ja	Ja	Tre	Ca 4 veckor varje gång
ampicillin 10x1g	Nej	Nej, båda styrkorna av ampicillin var restade	En	Ca 3 månader
ampicillin 10x2g	Nej	Under 3 månader fanns inget alternativ, därefter blev 1g tillgängligt	En	Ca 4 månader
meropenem 10x500mg	Ja	Ja	En	Ca 3 månader
imipenem+cilastatin 10x500mg/500mg	Ja	Ja	En	Ca 5 dagar
vankomycin 1x1g	Ja	Ja	En	Ca 1 vecka
ATC-kod C01, Medel vid hjärtsjukdomar				
adrenalin 0,1mg/ml 1x10ml förfylld spruta (licens)	Ja	Ja, ampuller har funnits tillgängliga	En	5 månader

amiodaron 50mg/ml 10x3ml	Ja	Ja i samma styrka men annan förpackningsstorlek	Två	1 månad respektive 6 månader
glyceryltrinitrat 1mg/ml 1x50ml	Nej	Ja, glyceryltrinitrat 5mg/ml 1x5ml	En	Ca 3 veckor
ATC-kod N01, Anestetika				
alfentanil 0,5mg/ml 5x2ml	Ja	Ja, samma styrka i 5x10ml fanns tillgängligt	En	2 veckor
propofol 10mg/ml 5x20ml, 10x50ml, 10x100ml	Ja	Ja	En	Ca 2 månader
propofol 20mg/ml 10x50ml	Ja	Ja	En	Ca 2 månader
ATC-kod H02, Kortikosteroider för systemiskt bruk				
betametason 4mg/ml 5x1ml	Ja	Ja, 1x5ml fanns tillgängligt	En	3 veckor
betametason tablett 0,5mg 30st, 100st	Nej	Nej, båda förpackningsstorlekarna var restnoterade samtidigt	En	30st: ca 3 månader 100st: ca 2 månader
ATC-kod M05, Medel för behandling av skelettsjukdomar				
zoledronsyra 4mg 1x5ml	Ja	Ja	En	Ca 3 veckor
zoledronsyra 5mg 1x100ml	Ja	Ja	En	Ca 1 månad
ATC-kod N02, Analgetika				
ketobemidon 5mg/ml 5x1ml	Nej	Nej	En	Ca 1,5 månad
morfin 10mg/ml 10x1ml	Ja	Ja	En	Ca 1 vecka
ATC-kod N05, Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel				
midazolam 1mg/ml 10x5ml	Ja	Ja	Två	Ca 1,5 månad respektive 3 månader
midazolam 5mg/ml 10x1ml	Ja	Ja	En	Ca 4 månader (pågående)
ATC-kod R06, Antihistaminer för systemiskt bruk				
desloratadin munsönderfallande tablett 5mg 30st och 90st	Ja	Styrkan 2,5mg har funnits tillgänglig.	30st: Två 90st: En	30st: 2 veckor respektive 2 månader 90st: 1 månad
klemastin 1mg/ml 5x2ml	Nej	Nej	En	Ca 2 veckor
ATC-kod S01, Medel vid ögonsjukdomar				

acetazolamid tablett 250mg	Nej	Ja under en kort period fanns licensalternativ	Två	3 månader respektive 2 månader (pågående)
fusidinsyra ögonsalva 1%, 12x0,2g, 1x5g	Ja	Vid alla tillfällen utom det senaste har endast 12x0,2g varit restnoterad	Fyra	2 månader, 2 veckor, 1 vecka samt pågående
ATC-kod A03, Medel vid funktionella mag-tarmsymtom				
glykopyrron 0,2mg/ml 10x1ml	Nej	Nej	Två	Ca 2 veckor resp ca 2 månader
ATC-kod A04, Antiemetika				
ondansetron 2mg/ml 5x2ml	Ja	Ja	Två	3 månader respektive 2 veckor (pågående)
ATC-kod A06, Medel vid förstoppning				
metylnaltrexonbromid 12mg/0,6 ml, 1x7st, 1x1st	Nej	1x7st fanns tillgänglig en månad längre	En	Ca 4 månader
ATC-kod B05, Blodersättning och infusionsvätskor				
natriumvätekarbonat 50mg/ml 10x100ml	Nej	Nej	En	Ca 1 vecka
ATC-kod G02, Övriga medel för gynekologiskt bruk				
atosiban 7,5mg/ml 1x0,9ml, 1x5ml	Ja	Ja	1x0,9ml: En 1x5ml: Tre	1x0,9ml: 3 månader 1x5ml: 2 månader, 4 månader respektive 2 veckor (hittills)
ATC-kod H01, Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger				
oxytocin nässpray 6,7µg/ml 1x50doser	Nej	Nej	Två	2 veckor respektive 2 månader
ATC-kod J05, Virushämmande medel för systemiskt bruk				
aciclovir 25mg/ml 5x10ml, 5x20ml	Ja	Båda förpackningsstorlekarna har inte varit restnoterade samtidigt	5x10ml: En 5x20ml: En	5x10ml: ca 1 månad 5x20ml: ca 2,5 månader
ATC-kod R05, Medel mot hosta och förkylning				
acetylcystein 200mg/ml 10x10ml	Nej	Nej	En	Ca 1 månad
ATC-kod V08, Kontrastmedel				

bariumsulfat pulver 24x340g (licens)	Nej	Nej	Två	3 månader respektive 2 månader
---	-----	-----	-----	--------------------------------------

Sjukhusapotekets analys

Restnoteringar där inget direkt alternativ finns tillgängligt

Det har varit några restnoteringar där det inte funnits något direkt alternativ att byta till. I vissa fall har ett byte kunnat göras till en annan styrka. Det är inte alltid en självklarhet att byta styrka på ett läkemedel om vårdpersonalen är van vid att endast en styrka används. Exempel på detta är restnoteringen på nitroglycerin 1mg/ml.

Det har också varit situationer då inte heller andra styrkor finns tillgängliga. I sådana fall samarbetar Sjukhusapoteket med kliniskt verksamma apotekare och förskrivande läkare. Sjukhusapoteket kontrollerar om det finns tillgängliga licensalternativ, och leveranstid och pris för dessa. Kliniskt verksamma apotekare diskuterar med förskrivande läkare om alternativ behandling finns. När ett beslut fattas informeras personal på sjukhusapoteket samt berörd vårdpersonal.

Ökar antalet restnoteringar över tid?

Landstinget i Jönköpings län har under endast ett år haft särskild bevakning på restnoteringar och dokumenterat aktuella restnoteringar. Det är därför svårt att säga om antalet rester ökar över tid. Det Landstinget i Jönköpings län kan se är att vissa läkemedel oftare blir restnoterade än andra. Det gäller exempelvis läkemedel innehållande betametason, glykopyrron, acetazolamid tablett och fusidinsyra (i form av ögonsalva).

5.5. Slutsatser utifrån de inkomna rapporterna

Vid genomgång av de 185 rapporter som kommit in till Läkemedelsverket under de 38 studerade månaderna kan konstateras att Läkemedelsverket har fått in rapporter endast om en begränsad del av de restnoteringar som föreläggat i Sverige under den aktuella tidsperioden. Detta kan t.ex. illustreras av att det för ett flertal läkemedel anges att restnoteringen beror på oväntat stor efterfrågan till följd av att ett läkemedel som tillhandahålls av ett annat läkemedelsföretag har restnoterats. Läkemedelsverket har dock i vissa fall inte fått någon anmälan om restnotering från det andra läkemedelsföretaget. Av de läkemedel som Västra Götalandsregionen och Jönköpings läns landsting redovisat som restnoterade är det många som inte har rapporterats till Läkemedelsverket. Det föreligger således en underrapportering från läkemedelsföretagen till Läkemedelsverket angående restnoteringar. I sammanhanget bör dock noteras att Läkemedelsverket inte aktivt krävt att alla restnoteringar ska meddelas Läkemedelsverket utan att branschpraxis har varit att informera om kritiska eller unika restnoteringar.

I underlaget som analyserats uppges orsakerna till restnoteringar huvudsakligen bero på kvalitetsdefekter, 23 %, oväntat stor efterfrågan, 22 %, och övriga orsaker, 33 %. De skäl som har angivits under övrigt har i många fall av de rapporterande företagen angivits som produktionstekniska problem. Varje restnotering är i sig en enskild händelse och sammanställningen ger endast ögonblicksbild över de problem som uppstått under den aktuella tidsperioden och vilka läkemedel det berört. Några generella prospektiva slutsatser är inte möjliga att dra utifrån detta material.

Att läkemedel med ATC-kod J01 så pass frekvent rapporteras vara restnoterade är bekymmersamt då bristande tillgång till relevanta antibiotika kan förvärra resistensproblematik. Vidare används läkemedel med denna ATC-kod ofta för smittskyddsändamål då dessa läkemedel behövs för att skydda andra från smitta.

Antalet godkända vacciner för humant bruk med ATC-kod J07 är 118 stycken i Sverige. Att antalet rapporterade restnoteringar är så många som 12 i denna grupp tyder på att läkemedelsgruppen har särskilda utmaningar avseende tillhandahållande på den svenska marknaden. Arbete med försörjning av den svenska marknadens behov av dessa läkemedel samt hantering av uppkomna restnoteringar bör prioriteras av samtliga som är involverade i frågor rörande vaccinering.

6. Hur kan information om restnoteringar på ett mer systematiskt sätt göras tillgänglig?

I uppdraget ingår att göra en djupare analys av hur information om såväl risk för restnoteringar samt redan uppkomna restnoteringar kan anmälas och sedan göras tillgänglig. I denna analys ska även ingå att utreda ansvarsfördelningen mellan ansvariga myndigheter och branschorganisationer. Möjliga tekniska lösningar ska utredas och även om kopplingar till andra system krävs, såsom öppenvårdens expedieringssystem samt informationen i VARA-registret.

6.1. Vilka aktörer har ansvar för information om läkemedel?

Läkemedelsverket kan konstatera att en rad aktörer hanterar information om läkemedel i olika former. Ingen aktör tillhandahåller dock i nuläget sammanställd information om restnoteringar. Nedan beskrivs kortfattat några aktörer och deras ansvar. I bilaga 2 finns ytterligare information om de olika systemen och deras kopplingar till varandra.

Läkemedelsverket ansvarar för en förteckning över godkända läkemedel och beviljade licensläkemedel och håller i nuläget varuregistret det nationella produktregistret (NPL). Vidare tillhandahåller Läkemedelsverket information till bl.a. allmänheten via tjänsten Sök Läkemedelsfakta som är tillgänglig på myndighetens webbplats.

TLV hanterar uppgifter om utbytbarhet och priser för läkemedel som ingår i läkemedelsförmåner.

e-hälsomyndigheten ansvarar för en rad databaser, register och tjänster som används av vården och apoteken. I detta sammanhang bör särskilt varuregistret VARA nämnas. E-hälsomyndigheten kommer enligt regeringsbeslut att ta över produktregistret NPL från Läkemedelsverket.

LIF håller idag tjänsten FASS som är en sammanställning av läkemedelsfakta från läkemedelsindustrin till olika förskrivare av läkemedel, främst läkare, och apotekspersonal.

Sveriges apoteksförening tillhandahåller ingen information om läkemedel. Föreningen har dock tillsammans med LIF tagit fram lagerstatustjänsten (se avsnitt 4.5.1 ovan).

Framförda önskemål om samordning

Under arbetet med detta uppdrag har flera intressenter påtalat behovet av att någon aktör ansvarar för att hantera och samordna information om hotande restnoteringar, ansvara för anskaffning av alternativa läkemedel och även hantera fördelning eller t.o.m. ransonering av läkemedel inför en befarad restnotering (på så sätt som tidigare gjordes av Apoteket AB). Läkemedelsverket har, med hänsyn till bl.a. den omreglerade apoteksmarknaden, svårt att se möjligheten att utpeka en viss aktör som ska kunna agera operativt när det gäller anskaffning och fördelning av läkemedel ur ett nationellt perspektiv. Varje enskild aktör bör dock så långt som möjligt bidra till att minska konsekvenserna av befarade eller redan uppkomna restnoteringar.

6.2. Rättsliga förutsättningar för att kräva in information om restnoteringar

Inom uppdraget om restnoteringar år 2013 genomförde Läkemedelsverket en analys av de författningsmässiga förutsättningarna för att kräva in information om restnoteringar. Analysen har inom ramen för detta uppdrag fördjupats och Läkemedelsverket kan konstatera att nedanstående förutsättningar föreligger.

6.2.1. En skyldighet att utan dröjsmål meddela Läkemedelsverket om redan uppkommet försäljningsuppehåll

Den som har fått ett humanläkemedel godkänt ska enligt 8 j § läkemedelslagen (1992:859), som är ett genomförande av artikel 123.2-2b i dess lydelse enligt direktiv 2012/26/EU, utan dröjsmål meddela Läkemedelsverket varje åtgärd som har vidtagits för att inte längre tillhandahålla läkemedlet. I meddelandet ska skälen till att åtgärden har vidtagits anges.

Meddelandeskyldigheten enligt denna bestämmelse borde främst avse oplanerade händelser, där information ska lämnas utan dröjsmål när en åtgärd *redan* vidtagits.

6.2.2. En skyldighet att meddela Läkemedelsverket minst två månader i förväg om försäljningen upphör

Enligt bestämmelsen i 8 f § läkemedelslagen (som är ett genomförande av artikel 23a i direktiv 2001/83/EG och artikel 27 a i direktiv 2001/82/EG) ska den som har fått ett läkemedel godkänt minst två månader i förväg meddela Läkemedelsverket om försäljningen av läkemedlet upphör tillfälligt eller permanent på den svenska marknaden. Om det finns särskilda skäl kan meddelandet lämnas senare än två månader i förväg. I vilka fall detta kan accepteras framgår inte av direktivet men ett sådant särskilt skäl skulle kunna vara att "den som fått läkemedlet godkänt inte själv haft tillgång till informationen förrän vid en senare tidpunkt" (se prop. 2012/13:118). Om försäljningen avser ett humanläkemedel ska orsaken till att försäljningen upphör anges i meddelandet. För veterinärmedicinska läkemedel gäller således en skyldighet att meddela ett försäljningsuppehåll men inte orsaken därtill.

Av branschpraxis framgår att läkemedelsföretagen inte tolkar bestämmelsen i 8 f § läkemedelslagen på så sätt att de är skyldiga att anmäla alla försäljningsuppehåll. Enligt branschpraxis anmäler företagen till Läkemedelsverket endast s.k. kritiska försäljningsuppehåll, d.v.s. när det restnoterade läkemedlet inte kan ersättas av annat läkemedel. Övriga försäljningsuppehåll ska företagen enligt branschpraxis informera om direkt till apoteken och vårdnaden.

Det huvudsakliga syftet med införandet av 8 f § var att möjliggöra avregistrering av läkemedel som under tre år inte säljs i landet (se prop. 2012/13:118 s. 18-25). Enligt ordalydelsen i 8 f § föreligger dock en skyldighet att meddela Läkemedelsverket även när försäljningen upphör endast tillfälligt och när det gäller ett humanläkemedel ska det i meddelandet anges orsaken till att försäljningen upphör.

Läkemedelsverket har genom en webbenkät som sändes ut i september 2014 till Läkemedelsverkets närmaste motsvarigheter i EU efterfrågat andra EU-länders tolkning av artikel 23a i direktiv 2001/83/EG. I samtliga de 11 länder som inkommit med svar tillämpas meddelandeskyldigheten på alla försäljningsuppehåll. I de flesta länder publiceras information om försäljningsuppehållen. Vidare uppger de flesta myndigheter som besvarat enkäten att meddelandeskyldigheten gäller samtliga läkemedel (t.ex. inklusive generika).

Läkemedelsverket konstaterar att ordalydelsen i 8 f § läkemedelslagen medför en meddelandeskyldighet för samtliga läkemedel vid både tillfälliga och permanenta försäljningsuppehåll och oavsett orsaken till uppehållet. Läkemedelsverket anser därför att

nuvarande reglering i 8 f § läkemedelslagen ger stöd för att kräva in meddelanden för samtliga försäljningsuppehåll.

6.2.3. Anmälningssplikten för periodens vara hos TLV skiljer sig från meddelandeskyldigheten till Läkemedelsverket

Den som marknadsför ett läkemedel som är utbytbart enligt 21 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. och kan tillhandahålla det till hela marknaden under hela den nästkommande prisperioden ska bekräfta detta till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Om den som marknadsför ett läkemedel inte kan tillhandahålla den förpackning som har lägst pris i den omfattning som krävs under en prisperiod, ska denne omedelbart anmäla detta till TLV (se 12 b § TLVFS 2009:4, ändrat och omtryckt genom 2014:10).

Meddelandeskyldigheten enligt TLV:s regelverk skiljer sig från den enligt Läkemedelsverkets regelverk. I TLV:s regelverk har införts en skyldighet att bekräfta att ett läkemedel som är periodens vara kan tillhandahållas till hela marknaden och under hela prisperioden. Motsvarande skyldighet att i förväg bekräfta tillhandahållandet av ett läkemedel saknas i läkemedelslagen. Uppgifter om att ett läkemedel *kan* tillhandahållas har Läkemedelsverket inte heller någon användning av.

Enligt TLV:s regelverk ska den som inte kan tillhandahålla en förpackning *i den omfattning som krävs under en prisperiod* anmäla detta omedelbart. Enligt läkemedelslagen ska redan uppkomna försäljningsuppehåll anmälas utan dröjsmål när läkemedlet *inte längre tillhandahålls*. Tillhandahållandeskyldigheten enligt TLV:s regelverk skiljer sig således från den enligt läkemedelslagen. Till Läkemedelsverket ska anmälan göras när läkemedlet inte tillhandahålls alls medan till TLV ska anmälan göras när läkemedlet inte kan tillhandahållas i den omfattning som krävs.

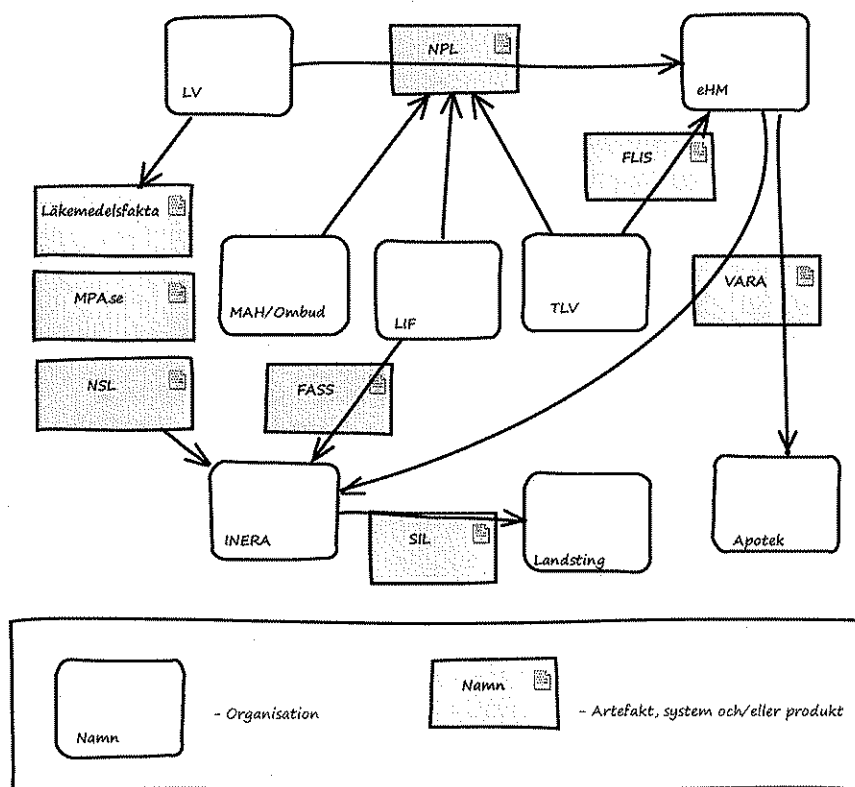
Till Läkemedelsverket ska befarade försäljningsuppehåll anmälas redan två månader i förväg. Motsvarande skyldighet att i förväg anmäla försäljningsuppehåll till TLV saknas. TLV torde inte heller ha någon användning av dessa uppgifter som lämnas i förväg. TLV får istället en bekräftelse på att det läkemedel som är periodens vara kan tillhandahållas strax före en kommande prisperiod.

Regleringen angående vilka situationer som föranleder en anmälningssplikt och också vid vilken tidpunkt anmälan ska göras skiljer sig således åt mellan de två myndigheterna. Meddelandeskyldigheten får anses ha olika bakomliggande syften. TLV använder den information som myndigheten får in för att tillse att det läkemedel som är utvalt till periodens vara finns tillgängligt. Läkemedelsverket använder sin inkomna information för att kartlägga restnoteringar, utreda om bristen kan leda till allvarliga problem för folkhälsan samt vid

behov vidta åtgärder för att lindra konsekvenserna för dem som har behov av läkemedlet. Läkemedelsverket konstaterar att båda meddelandeskyldigheterna behövs då de avser olika situationer och ska ske vid olika tidpunkter. Det är således inte fråga om en dubblerad meddelandeskyldighet.

6.3. Möjliga tekniska lösningar för hantering av restnoteringar

Inom ramen för uppdraget har Läkemedelsverket låtit utreda hur anmälningar av restnoteringar kan hanteras. Som beskrivits ovan är flera aktörer ansvariga för information om läkemedel. Nedan en översiktsbild över dagens informationsflöde mellan system och aktörer som är inblandade i de delar där information om restnoteringar skulle kunna hanteras.



I bilaga 2 till denna rapport beskrivs mera detaljerat de IT-mässiga förutsättningarna för hantering av rapporter och tillgängliggörande av information. Sammanfattningsvis förordar Läkemedelsverket att läkemedelsföretagen förser Läkemedelsverket med information om restnoteringar via ett e-formulär. Den mer exakta utformningen av formuläret bör hanteras vidare genom att en intressentanalys genomförs med berörda aktörer.

E-hälsomyndighetens varuregister VARA används av vården och apoteken. Det finns därmed fördelar med att sprida information om restnoteringar genom VARA. Detta förutsätter dock

utveckling av såväl NPL som av försystem till VARA (vilket numera kallas för LiiV). Läkemedelsföretagen ser sig idag förhindrade att använda det fält rörande tillgänglighet som finns i NPL på grund av att alla system som används i vården inte uppdaterar sina system tillräckligt ofta. Därför skulle information om ett läkemedels restnotering kunna ligga kvar på obestämmd tid i vissa system som används av vården, vilket innebär att läkemedlet inte förskrivs och därmed inte tillhandahålls.

NPL står i begrepp att överföras från Läkemedelsverket till E-hälsomyndigheten. Detta arbete är något fördröjt och innebär i sig en rad utvecklingsinsatser. Läkemedelsverket förordar därför att tillgängliggörande av information om restnoteringar först något senare tillhandahålls via VARA.

Läkemedelsverket förordar som ett första steg att information om anmälda restnoteringar tillhandahålls av Läkemedelsverket i XML-format som aktörerna i sin tur kan nyttja i sina system. Motsvarande information föreslås tillhandahållas i läsbar form på Läkemedelsverkets webbplats så att patienter (eller djurägare) eller den som bistår patienter kan ta del av informationen inför kontakter med förskrivare eller apotek.

6.4. Läkemedelsverkets förslag på hur information om restnoteringar kan anmälas och på ett systematiskt sätt göras tillgängligt

6.4.1. Till vem bör information om restnoteringar anmälas?

Enligt läkemedelslagen ska restnoteringar av MAH anmälas till Läkemedelsverket. De flesta EU-länder tillämpar anmälningsskyldighet till ansvarig myndighet och låter publicera information om försäljningsuppehåll. Läkemedelsverket förordar att anmälningar om restnotering även fortsättningsvis bör ske till Läkemedelsverket. Hantering av företagens anmälningar bör således inte flyttas till någon annan myndighet eller branschförening. Utifrån läkemedelsföretagens anmälningar blir det Läkemedelsverkets ansvar att på lämpligt sätt tillgängliggöra informationen så att de som har behov av den kan ta del av den.

6.4.2. Omfattningen av informationsskyldigheten

Som beskrivs ovan finns sedan tidigare en meddelandeskyldighet för samtliga läkemedel vid både tillfälliga och permanenta försäljningsuppehåll och oavsett orsaken till uppehållet. Läkemedelsverket anser därför att nuvarande reglering i 8 f § läkemedelslagen ger stöd för att kräva in meddelanden för samtliga försäljningsuppehåll. Det faktum att ett flertal andra EU-länder tillämpar meddelandeskyldigheten på alla försäljningsuppehåll och att meddelandeskyldigheten gäller samtliga läkemedel (t.ex. inklusive generika och receptfria läkemedel) styrker Läkemedelsverkets bedömning att nämnda bestämmelse bör tolkas på

detta vis. Detta innebär att alla befarade försäljningsuppehåll av läkemedel såväl sådana för humant som för veterinärt bruk inklusive s.k. rekvisitionsläkemedel, smittskyddsläkemedel och vacciner ska meddelas Läkemedelsverket minst två månader i förväg av läkemedelsföretaget (MAH).

På den svenska marknaden utgör parallellimporterade läkemedel uppemot 20% av marknaden varför Läkemedelsverket utifrån att tillse en god läkemedelsförsörjning på marknaden, anser att de bör inkluderas i skyldigheten att anmäla till Läkemedelsverket. Parallellimportörer är dock inga regelrätta försäljningstillståndsinnehavare (MAH) utan har endast ett tillstånd att sälja ett annat företags läkemedel. En parallellimportör köper läkemedel från ett EU-land, packar vanligtvis om det och säljer det i ett annat EU-land. Det kan således inte ställas exakt samma krav på parallellimportörer som görs på MAH. När det gäller meddelandeskyldigheten finns inget angivet i Läkemedelsverkets föreskrifter och det nämns inte heller i förarbeten. I EMA:s hantering av rapporter av restnoteringar omfattas inte parallellimporterade eller parallelldistribuerade läkemedel.

Läkemedelsverket har under en tid mera strukturerat uppmanat läkemedelsföretagen att frivilligt inkomma med uppgifter om restnoteringar. Detta har framförallt avsett kritiska respektive unika restnoteringar. Läkemedelsverket har därför ingen kännedom om hur många läkemedel som totalt sett har försäljningsuppehåll av olika skäl. Parallellimporterade läkemedel och generiska läkemedel som inte är periodens vara tillhandahålls ibland inte men eftersom andra utbytbara läkemedel är tillgängliga innebär det inte i sig patienterna/djurägarna får sämre tillgång till läkemedelsbehandling. För att få en mer fullständig överblick av alla restnoteringar föreslår Läkemedelsverket att anmälningsplikten inledningsvis ska gälla för alla slags läkemedel. I ett senare skede är det tänkbart att Läkemedelsverket förtydligar för vilka slags läkemedel försäljningsuppehåll särskilt ska meddelas Läkemedelsverket. För parallellimporterade läkemedel är det önskvärt att dessa så långt som möjligt anmäler försäljningsuppehåll till Läkemedelsverket. Förutsättningarna att ställa krav på anmälningar från parallellimportörerna bör utredas vidare.

6.4.3. Hantering av rapporter och tillgängliggörande av information

När en anmälan om försäljningsuppehåll når Läkemedelsverket måste en värdering av informationen göras. En sådan värdering kan handla om huruvida anmälan medför att någon slags tillsynsåtgärd behöver vidtas. Vidare ska en värdering av försäljningsuppehållets konsekvenser göras. Vid okomplicerade restnoteringar krävs dock ingen omfattande utredning innan uppgifter om restnoteringen kan tillgängliggöras.

Förutsatt att Läkemedelsverket får information inför en befarad restnotering finns vissa utmaningar i hanteringen av informationen. Dels behöver Läkemedelsverket viss tid för att hantera det enskilda ärendet (bl.a. för att kontakta MAH för att bekräfta att det är denne som

försett Läkemedelsverket med informationen). Dessutom tillkommer frågan om tillhandahållande av information om en kommande restnotering kan ge upphov till oönskade beteenden som hamstring av det aktuella läkemedlet. Läkemedelsverket bör därför beakta risken för detta i samband med att det avgörs vid vilken tidpunkt information om restnoteringen tillgängliggörs.

I samband med ett försäljningsuppehåll är det vanligt att den av läkemedelsföretaget uppskattade tiden till dess läkemedlet åter är tillgängligt förändras. Det skulle innebära en administrativ börda att återkommande uppdatera information om vid vilken tidpunkt ett läkemedel förväntas vara tillgängligt. Läkemedelsverket föreslår därför att det i den information Läkemedelsverket tillhandahåller inte anges i detalj hur länge restnoteringen uppskattas pågå. Större förändringar i det beräknade försäljningsuppehållet bör dock anmälas till Läkemedelsverket som i sin tur då kan uppdatera information om när läkemedlet åter förväntas finnas till försäljning och vid behov vidta andra åtgärder.

I vissa fall bör Läkemedelsverket även fortsättningsvis informera om möjliga alternativa behandlingar som i brist på det restnoterade läkemedlet kan bli aktuella. Om det uppstår en restsituation för ett vaccin i det allmänna vaccinationsprogrammet, eller ett annat viktigt vaccin, uppstår bör Läkemedelsverket omedelbart samråda med Folkhälsomyndigheten och i förekommande fall Socialstyrelsen, och gemensamt gå ut till vården med information om restsituationen samt rekommendationer om hur vården bör möta den aktuella restnoteringen.

Information om restnoteringar bör tillhandahållas så att berörda kan få tillgång till uppgifter om att restnotering befaras uppstå eller har uppstått. För att Läkemedelsverket snabbt ska kunna tillhandahålla uppgifter om t.ex. skälen till restnoteringen är det önskvärt att Läkemedelsverket kan göra det även utan läkemedelsföretagets uttryckliga samtycke. Informationen i restnoteringsanmälan kan innefatta uppgifter som skyddas av sekretess. Detta kan medföra att Läkemedelsverket förhindras att publicera viss information om restnoteringar vilket kan leda till att tillgängliggörandet av information om restnoteringar inte blir heltäckande. Läkemedelsverkets behöver således kunna lämna ut sådan information utan hinder av offentlighets- och sekretesslagen.

För att bättre kunna tillse att alla läkemedelsföretag uppfyller sin meddelarskyldighet föreslår Läkemedelsverket att en sanktionsavgift införs. Detta i syfte att öka följsamheten till kravet på rapportering (se nedan om förslag till behövlig lagreglering).

Information om anmälda restnoteringar föreslås tillhandahållas av Läkemedelsverket på verkets webbplats i XML-format som vården, apoteken och andra intressenter kan nyttja i sina system. Motsvarande information föreslås tillhandahållas i läsbar form på Läkemedelsverkets webbplats så att patienter (eller djurägare) eller den som bistår patienter kan ta del av informationen inför kontakter med förskrivare eller apotek.

6.4.4. Förslag på behövlig lagreglering

Om tillgängliggörande av information

Information om försäljningsuppehåll innefattar uppgifter om försäljningsplaner och försäljningsstatus. Sådana uppgifter kan utgöra affärs- eller driftsförhållande för vilka sekretess gäller enligt 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400), OSL. Läkemedelsverket skulle behöva göra en sekretessprövning för varje inkommen uppgift om försäljningsuppehåll som verket vill tillgängliggöra. Detta kan leda till att Läkemedelsverket hindras från att publicera vissa meddelanden om försäljningsuppehåll. Läkemedelsverket kan utan särskilt författningsstöd inte på ett systematiskt sätt tillgängliggöra information om försäljningsuppehåll.

Läkemedelsverket föreslår därför att det införs en författningsreglerad skyldighet för Läkemedelsverket att föra en förteckning över försäljningsuppehåll och publicera den. En särskild författningsreglerad tillgängliggörandeskyldighet medför att det blir fråga om ett nödvändigt utlämnande. Enligt 10 kap. 2 § OSL hindrar inte sekretess att en uppgift lämnas till enskild eller till annan myndighet om det är nödvändigt för att den utlämnande myndigheten ska kunna fullgöra sin verksamhet.

En sådan reglering skulle kunna utformas på följande sätt:

X § Läkemedelsverket ska fortlöpande föra och för berörda aktörer göra tillgänglig en förteckning över relevant information om försäljningsuppehåll som har meddelats Läkemedelsverket enligt 8 f § läkemedelslagen.

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

Om tillsynsåtgärder

För att anmälningsskyldigheten ska få önskad effekt bör det finnas sanktionsmöjligheter kopplade till den.

I 12 § läkemedelslagen anges under vilka förutsättningar Läkemedelsverket får besluta att ett godkännande ska återkallas. Ett åsidosättande av meddelandeskyldigheten utgör inte en förutsättning för återkallelse av försäljningstillståndet.

Av 24 § läkemedelslagen följer att Läkemedelsverket har rätt att på begäran få de upplysningar och handlingar som behövs för tillsynen och får meddela de förelägganden och förbud som behövs för att läkemedelslagen eller föreskrifter som har meddelats med stöd av lagen ska efterlevas, samt förena beslut om föreläggande och förbud med vite. Läkemedelsverket har undersökt möjligheten att vitesförelägga de läkemedelsföretag som inte

uppfyller sin meddelandeskyldighet. Läkemedelsverket kan konstatera att det är svårt att formulera ett föreläggande som blir verkningsfullt. Läkemedelsverket skulle kunna förelägga ett företag att vid vite i framtida situationer anmäla restnoteringar inom föreskriven tid. Giltighetstiden på ett sådant föreläggande är emellertid begränsad och det kan även ifrågasättas om ett föreläggande kan utformas på detta sätt. Läkemedelsverket anser därför att ett föreläggande i detta fall inte är ett effektivt tillsynsmedel.

Läkemedelsverket föreslår att de företag som åsidosatt sin meddelandeskyldighet enligt 8 f § läkemedelslagen ska kunna avkrävas en sanktionsavgift som Läkemedelsverket ska besluta om. Införandet av en sanktionsavgift kommer att motivera följsamheten. För att kunna få en helhetsbild av alla restnoteringar samt utifrån ett likabehandlingsperspektiv är det viktigt att Läkemedelsverket förses med detta verktyg och kan tillse att alla företag uppfyller sin meddelandeskyldighet.

Sanktionsavgift kan vara förbehållen de fall då underlåtenhet att anmäla inom föreskriven tid kan leda till allvarlig folkhälsorisk. Sanktionsavgiftens storlek kan bestämmas utifrån överträdelsens allvar. Hänsyn ska tas till hur stora skadeverkningar eller risker som överträdelsen kunnat medföra. En omständighet som kan beaktas är om det varit fråga om upprepade överträdelser.

En reglering om sanktionsavgift i läkemedelslagen kan utformas utifrån den som redan finns i 25a-25d §§ lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.. Den kan se ut på följande sätt:

X § Läkemedelsverket får ta ut en sanktionsavgift av den som har ett godkännande för försäljning som inte enligt 8 f § läkemedelslagen inom föreskriven tid meddelat Läkemedelsverket om att försäljningen av läkemedlet upphör tillfälligt eller permanent på den svenska marknaden.

Läkemedelsverket får besluta att ta ut sanktionsavgift av någon endast om denne, inom fem år från det att överträdelsen ägde rum, har delgetts en underrättelse om att myndigheten överväger att fatta ett sådant beslut. Innan en sanktionsavgift tas ut ska den som avgiften gäller ges tillfälle att yttra sig.

Sanktionsavgiften tillfaller staten.

X § Sanktionsavgift får tas ut med ett belopp som fastställs med hänsyn till överträdelsens allvar.

Regeringen får meddela föreskrifter om hur sanktionsavgiftens storlek ska fastställas.

X § Befrielse från sanktionsavgift ska medges helt eller delvis om det är oskäligt att ta ut sanktionsavgift. Vid denna bedömning ska särskilt beaktas

1. om överträdelsen berott på en omständighet som den avgiftsskyldige inte förutsåg eller borde ha förutsett eller inte kunnat påverka,

2. vad den avgiftsskyldige har gjort för att undvika överträdelsen, och
3. om överträdelsen i övrigt framstår som ursäktlig.

X § Sanktionsavgift får inte tas ut för en överträdelse som redan omfattas av ett vitesföreläggande eller vitesförbud.

6.5. Konsekvenser

I uppdraget ingår att konsekvenser av eventuella förslag analyseras.

Vid risk för en restnotering där företaget anmäler detta i god tid och med ett datum när restnoteringen beräknas att inträffa kan det, när restnoteringen publiceras, finnas risk för att en hamstringssituation kan uppstå och att produkten blir restnoterad tidigare än det beräknade datumet. Extra stor kan effekten bli om den förutsedda restnoteringen blir uppmärksammas i media. Omfattningen av en eventuell hamstring är svår att förutsäga. Risken för hamstring bör därför hanteras i samband med respektive restnotering.

6.5.1. Konsekvenser för läkemedelsföretagen

För läkemedelsföretagen innebär förslagen en ny rapporteringsskyldighet vilket innebär en administrativ börda för företagen. I TLV:s regelverk finns redan en skyldighet att bekräfta att ett läkemedel som är periodens vara kan tillhandahållas till hela marknaden och under hela prisperioden. Regleringen angående vilka situationer som föranleder en anmälningsplikt och också vid vilken tidpunkt anmälan ska göra skiljer sig emellertid åt mellan de två myndigheternas olika regelverk. Det skulle givetvis underlätta för läkemedelsföretagen om dessa meddelandeskyldigheter kunde samordnas. Då skyldigheterna avser olika situationer har Läkemedelsverket inom ramen för detta uppdrag inte identifierat någon modell för att kunna hantera sådan samordning.

6.5.2. Konsekvenser för vårdens och apoteken

Vården och apoteken får genom detta förslag bättre tillgång till information om kommande och existerande restnoteringar. Vården och apoteken kan välja att bygga in den av Läkemedelsverket tillhandahållna informationen i journalsystem och receptexpeditionssystem. Detta innebär en kostnad för aktörerna. Tillgången till strukturerad information om restnoteringar bör dock innebära minskade kostnader för arbetstid som hälso- och sjukvårdspersonalen idag lägger på att undersöka om ett läkemedel finns att tillgå och på att hantera konsekvenser för patienterna när restnoteringar uppstår.

6.5.3. Konsekvenser för patienterna/djurägarna

Med Läkemedelsverkets förslag kan den patient/djurägare som så önskar via Läkemedelsverkets webbplats ta del av information om vilka läkemedel som vid ett visst tillfälle är restnoterade. Förutsatt att patienten/djurägaren vet vilka läkemedel denne har förskrivna, alternativt förväntar sig få förskrivna, slipper denne att först vända sig till ett apotek för att få uppgifter om att läkemedlet inte är tillgängligt. Patienten/djurägaren kan istället vända sig direkt till sin förskrivare och diskutera vilken alternativ behandling som kan vara lämplig.

6.5.4. Konsekvenser för Läkemedelsverket

Idag får Läkemedelsverket in cirka 60 anmälningar om restnoteringar på ett år. Samtliga anmälda restnoteringar registreras och bedöms med avseende på behov av kommunikation till Hälso- och sjukvården samt allmänheten.

Läkemedelsverket bedömer att antalet anmälda restnoteringar kommer att öka om rapporteringsskyldigheten genomförs enligt förslaget. Det går dock inte att förutsäga hur stor ökningen kan komma att bli. Det är därför svårt att beräkna Läkemedelsverkets resursåtgång för den utökade ambitionsnivån för hanteringen av information om restnoteringar. Dock görs bedömningen att minst en farmaceuttjänst kommer att behövas för den nytillkomna hanteringen av restnoteringar. Därtill kommer ett ökat behov av utredarstöd från flera enheter på myndigheten för hantering av frågor restnoteringens konsekvenser. Hur stort detta behov kan bli är för närvarande mycket svårt att bedöma. Vidare kan ytterligare resurser behövas för tillsyn av att rapporter de facto tillställs Läkemedelsverket. Kostnader kommer även att uppstå för att IT-mässigt hantera dessa anmälningar och tillgängliggöra information om dem, dessa kostnader uppskattas i bilaga 2. De ökade kostnaderna för Läkemedelsverket bör rimligen belasta årsavgifter för läkemedel.

7. Genomförande av förslagen

Läkemedelsverket förordar att den sekretessbrytande bestämmelsen och sanktionsmöjligheten som föreslås införs innan Läkemedelsverket ändrar sin hantering av restnoteringsanmälningar. Läkemedelsverket behöver de rättsliga redskapen för att på ett effektivt och systematiskt sätt hantera det ökade antalet meddelanden som får antas inkomma. Vidare behöver resurser i form av personal och systemstöd finnas på plats innan den föreslagna ambitionshöjningen i hanteringen av restnoteringar påbörjas. Om Läkemedelsverket inför den förändrade hanteringen innan den föreslagna sekretessbestämmelsen införs kommer Läkemedelsverket att för varje anmälan behöva göra en enskild sekretessbedömning innan publicering kan ske. Detta är tidskrävande samt medför den redan nämnda risken att publiceringen inte blir systematisk då viss information inte kommer att kunna tillhandahållas. Parallellt med att föreslagen lagreglering tas fram kan arbetet påbörjas med de IT-mässiga förutsättningarna.

Då det inom EMA pågår aktiviteter kring att minska restnoteringar och deras konsekvenser samt kring rapportering till EMA om restnoteringar för humana läkemedel bör arbete med liknande frågor på nationell nivå samordnas med detta arbete. Detta i syfte att undvika att nationellt införa arbetssätt som inom viss tid kan behöva anpassas till vad som sker på europeisk nivå och för att så långt som möjligt undvika dubblerat arbete för myndigheter och läkemedelsföretag.

Inför en förändrad hantering avser Läkemedelsverket ha ytterligare dialog med läkemedelsföretagen kring omfattningen av meddelandeskyldigheten och hur meddelandena ska hanteras. På motsvarande sätt avser Läkemedelsverket samråda med de aktörer som har behov av att ta del av informationen. Såväl innehåll som format bör utformas i samverkan med de berörda aktörerna.

7.1. Åtgärder som Läkemedelsverket planerar i nuläget

Läkemedelsverket avser i avvaktan på hur förslagen i denna rapport tas emot och hanteras fortsätta den nuvarande hanteringen av restnoteringar och t.ex. i vissa fall även fortsättningsvis informera om möjliga alternativa behandlingar som i brist på restnoterade läkemedel kan bli aktuella.

Läkemedelsverket planerar att uppdatera restnoteringsblanketten (Bilaga 1) och tillhandahålla den på webbplatsen. Detta i syfte att underlätta för läkemedelsföretagen att rapportera kommande restnoteringar samt att möjliggöra för verket att fortsätta samla uppgifter om restnoteringar och deras orsaker.

Bilagor

Bilaga 1: Läkemedelsverkets blankett för restnoteringar

Bilaga 2: Rapport om lösningsarkitektur

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 ☐ Nej ☐
Unik restsituation	Ja ☐ Nej ☐
Försäljning uttryckt i DDD/månad	
Periodens vara (restsituationen har uppstått under försäljningsmånaden av periodens vara)	Ja ☐ Nej ☐

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

7. Kommentarer**8. Åtgärder från Läkemedelsverket (ifylles av Läkemedelsverket)**

Behövs åtgärder från Läkemedelsverket?	Ja ☐	Nej ☐	Om Ja – beskriv åtgärd:
--	-----------------------------	------------------------------	-------------------------



LÄKEMEDELSVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Lösningsarkitektur

Regeringsuppdrag restnoteringar

Bilaga 2

Maj 2015

Postadress/Postal address: P.O. Box 26, SE-751 03 Uppsala, SWEDEN

Besöksadress/Visiting address: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala

Telefon/Phone: +46 (0)18 17 46 00 Fax: +46 (0)18 54 85 66

Internet: www.lakemedelsverket.se E-mail: registrator@mpa.se

Innehållsförteckning

1	INLEDNING	3
1.1	BAKGRUND	3
1.2	SYFTE	3
1.3	FÖRKORTNINGAR	3
1.4	DEFINITIONER	4
2	VERKSAMHETSARKITEKTUR	4
2.1	PROCESS	4
2.2	INFORMATION	5
2.3	FRAMTIDA BLANKETT	7
3	SYSTEMKRAV	7
4	DESIGNFÖRUTSÄTTNINGAR	7
4.1	NULÄGE	8
5	LÖSNINGSALTERNATIV	8
5.1	GENERELL FÖR ALLA LÖSNINGSALTERNATIV	8
5.2	SÄKERHET	9
5.3	LÖSNINGSALTERNATIV A - LV INFORMATIONSÄGARE TILL RESTNOTERINGAR	9
5.3.1	Delalternativ 1A - Fristående XML	9
5.3.2	Delalternativ 2A - via NPL 4	11
5.4	LÖSNINGSALTERNATIV B - LV OCH MAH/OMBUD DELAR PÅ INFORMATIONSÄGARSKAP VIA VARA	13
6	LVIS-EAKT ELLER DCTM	14
7	REKOMMENDATION	15
7.1	SYSTEMFASER	15
8	SAMMANFATTNING AV NYTTOR	16
9	KOSTNADER	16

1 INLEDNING

1.1 Bakgrund

Läkemedelsverket fick 2013 i uppdrag av regeringen att 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 restnoteringar beror på. Vidare ingick i uppdraget att vid behov lämna förslag på hur restnoteringar kan minska respektive hur konsekvenserna kan mildras när en restnotering ändå uppstår.

Med utgångspunkt i denna rapport har Läkemedelsverket i ändring av regleringsbrev för budgetåret 2014 fått i uppdrag av regeringen att fortsätta utreda restnoteringar. Uppdraget består dels i att fortsätta kartlägga restnoteringar samt analysera vad de beror på, dels att analysera hur information om restnoteringar på ett mer systematiskt sätt kan göras tillgänglig. Slutligen ska även konsekvenser av eventuella förslag analyseras.

1.2 Syfte

I enlighet med uppdragsbeskrivningen från regeringen är målen med uppdraget att redovisa följande:

- analys av hur information om restnoteringar på ett mer systematiskt sätt kan göras tillgänglig
- analys av konsekvenser av eventuella förslag

1.3 Förkortningar

API	Active pharmaceutical ingredients, aktiva läkemedelssubstanser
ASP-nummer	Apoteksbyråns specialitetsnummer, ID-nummer på en produkt/beredningsform som används internt på LV
BizTalk	Microsoft BizTalk Server, ett verktyg för att bland annat underlätta integration mellan system.
DNR	Diarienummer
DCTM	Dokument- och ärendehanteringssystem från företaget EMC.
DORIS	LV:s ärendehanteringssystem
eAKT	E-handlingar inom verksamhetsområdet Tillstånd på LV
eHM	E-hälsomyndigheten
FASS	Ett av LIF utgivet system för tillgängliggörandet av läkemedelsinformation, däribland Fass.se.
FLIS	Hanterar de läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna, internt på TLV.
INERA	Koordinerar landstingens och regionernas gemensamma e-hälsoarbete och tjänsteutveckling

LIF	Branschorganisationen för forskande läkemedelsföretag verksamma i Sverige
LV	Läkemedelsverket
LVIS	Läkemedelsverkets informationssystem
MAH	Innehavare av marknadsföringstillstånd (Marketing Authorisation Holder)
NPL	Nationellt Produktregister för Läkemedel. NPL 4 är den kommande versionen av NPL. Nuvarande version är NPL 3.
NPL-id	Unikt id för produkter inom NPL
NPL-packid	Unikt id för förpackningar inom NPL
SHS	Spridning- och HämtningsSystem. Koncept för säkert och pålitligt utbyte av information mellan offentliga organisationer.
SIL	Svensk informationsdatabas för läkemedel
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
VARA	Nationella produkt- och artikelregistret som förvaltas av eHM.
XML	Extensible Markup Language, XML, är ett universellt och utbyggbart format för dokument. Används för att kunna utväxla data mellan olika informationssystem.

1.4 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.

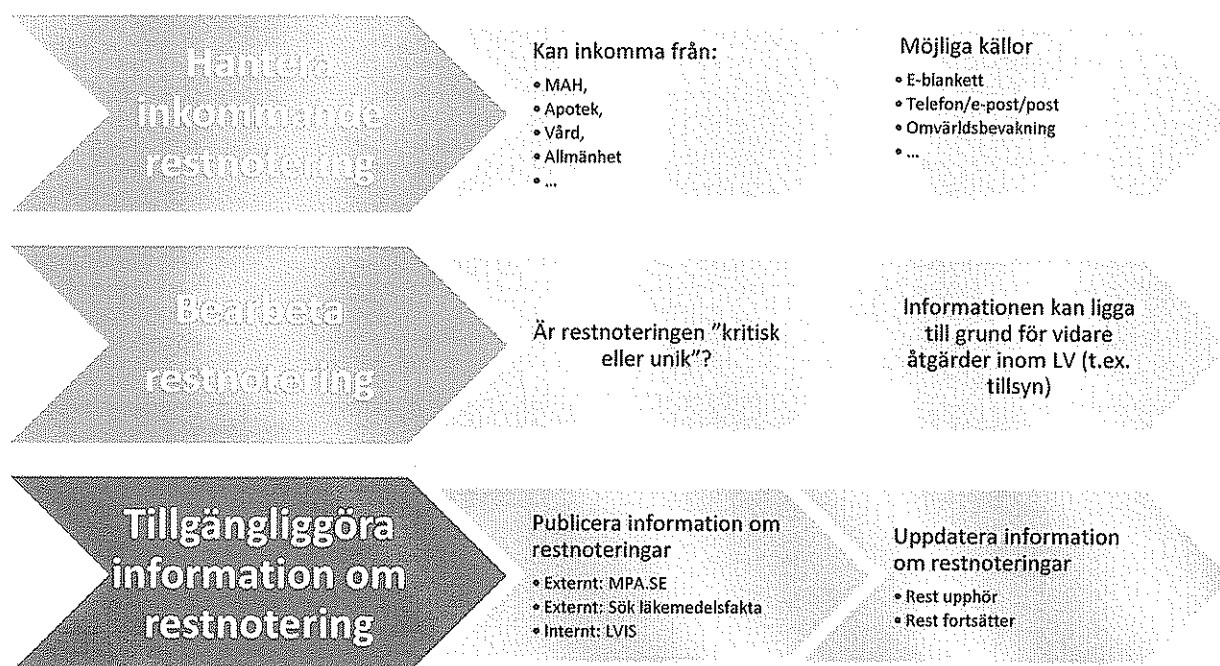
(källa: Blankett för information om restsituation, LV, 2013-07-30, Information om en eller risk för en kritisk/unik restnotering avseende läkemedel för humant och veterinärt bruk i Sverige)

2 VERKSAMHETSARKITEKTUR

2.1 Process

Processen för restnoteringar innehåller tre huvudmoment:

- **Hantera inkommande föranmälan av restnotering**
- **Bearbeta restnotering**
- **Tillgängliggöra information om restnotering**



Figur 1 Processer för att hantera, bearbeta och sprida information om restnoteringar

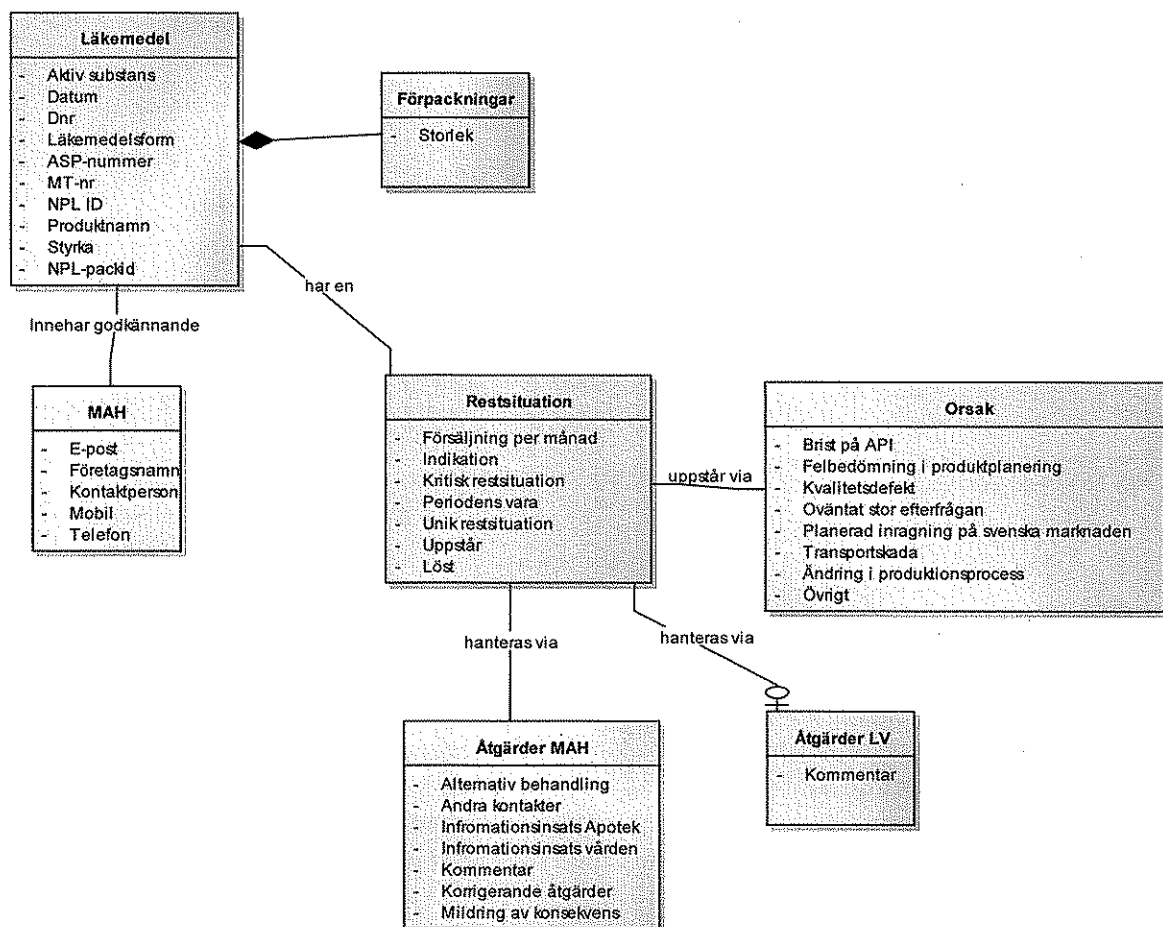
Hantera inkommande restnotering: Signaler om restnoteringar kan komma från olika håll. En aktivitet kring restnotering ska kunna startas oavsett vilken aktör som rapporterat och oavsett hur informationen inkommit till LV. Möjliga rapportörer kan t.ex. vara MAH/ombud, apotek och vård. Även allmänheten kan inkomma med rapporter om befarade restnoteringar.

Bearbeta restnotering: Inkommen restnotering bearbetas inom LV. För att avgöra graden av restnotering finns en intern grupp med bl.a. läkare, jurist, förmånskompetens och biverkningsrepresentant, att anlita vid behov.

Tillgängliggör information om restnoteringar: Läkemedelverkets hemsida (mpa.se) används för att sprida information för att nå flera olika intressenter. Speciellt kan information spridas om restnoteringar som berör den enskilde patienten eller information som påverkar hantering inom apotek och sjukvården. När restsituationen upphört bör även detta meddelas via gängse kanaler. Sök läkemedelsfakta kan fungera som ytterligare en kanal för att få ut information om restnoteringar. LV interna informationssystem LVIS har kopplingar mot ett antal externa system. Om registrering av restnoteringar sker i LVIS finns möjligheter att elektroniskt sprida information till andra system, som förskrivarsystem och olika apotekssystem. Registreringen i LVIS kan sedan fungera för uttag av statistik och uppföljning av restnoteringar, som t.ex. för analys av återkommande restnoteringar av läkemedel.

2.2 Information

Informationen som hanteras av LV via dagens frivilliga formulär beskrivs via följande modell:



Figur 2 Informationsmodell för domänen

Läkemedel

Produktnamn – Namn på produkt

Aktiv substans – (i läkemedel:) beståndsdel vars syfte är att ge avsedd effekt. Kan innefatta flera aktiva substanser.

Läkemedelsform – Tablett, salva och nässpray är exempel på olika läkemedelsformer.

Styrka – Styrka på t.ex. tablett, salva och nässpray

ASP-nummer - Apoteksbyråns specialitetsnummer, dvs. det identitetsnummer som åsätts varje läkemedel när ansökan inkommer.

MT-nr – Registreringsnummer/Godkännandenummer för läkemedel.

NPL ID – Unik identitet i NPL

NPL-packid – Unikt varunummer per förpackning.

DNR och datum anges av LV.

Förpackning

Storlek på förpackning/förpackningar som restnoterats.

MAH/ombud

Kontaktuppgifter till MAH/Ombud som e-post, namn, kontaktperson och telefon.

Restsituation

Beskrivning av bakgrunden till restnotering. Kritisk restsituation innebär hälsorisk för patient om inte tillgången på läkemedel säkras. Unik restsituation där läkemedel inte tillhör någon utbytesgrupp och kan bara ersättas av annat läkemedel efter apotekets kontakt med förskrivare. Restsituationen beskrivs i fritext.

Orsak

Orsaken till leveransstörning/restnotering beskrivs. Dessa kan bero på exempelvis kvalitetsdefekt, brist på API, ändring eller felbedömning i produktionsprocess, oväntad stor efterfrågan, indragning på marknaden, transportskada.

Åtgärder MAH

Åtgärder som vidtagits/föreslås av MAH/ombud. Även förslag på informationsinsats ska vidtas mot apotek och vård.

Åtgärder LV

Åtgärder från LV inklusive eventuella åtgärder.

2.3 Framtida blankett

I en eventuell framtida maskinell hantering bör man kunna anmäla flera läkemedel via ett formulär, via så kallad massanmälan. Dock måste man kunna ange orsak och restsituation unikt per läkemedel. Behovet finns av MAH:er/ombud med stort produktutbud att få en enkel hantering vid rapportering. Vilka av dessa fält som behöver skickas in till LV i framtiden vid restrapportering behöver kompletteras med en informationsmodelleringsfas i ett eventuellt realiseringsprojekt.

3 SYSTEMKRAV

LV har olika krav att publicera information som når ett stort antal aktörer. Det sätt som normalt brukar användas på LV är att utnyttja externwebb, lakemedelsverket.se, och/eller pressreleaser.

Hanteringen av inrapportering av förväntade restnoteringar till LV bör stödjas av ett automatiserat flöde. I de fall där LV bedömer det som en kritisk restnotering ska LV vanligen redovisa förslag på åtgärder.

Insamlingen av restnoteringar från MAH/ombud ska ske på sådant sätt att transparens i bedömningar uppnås för LV som myndighet.

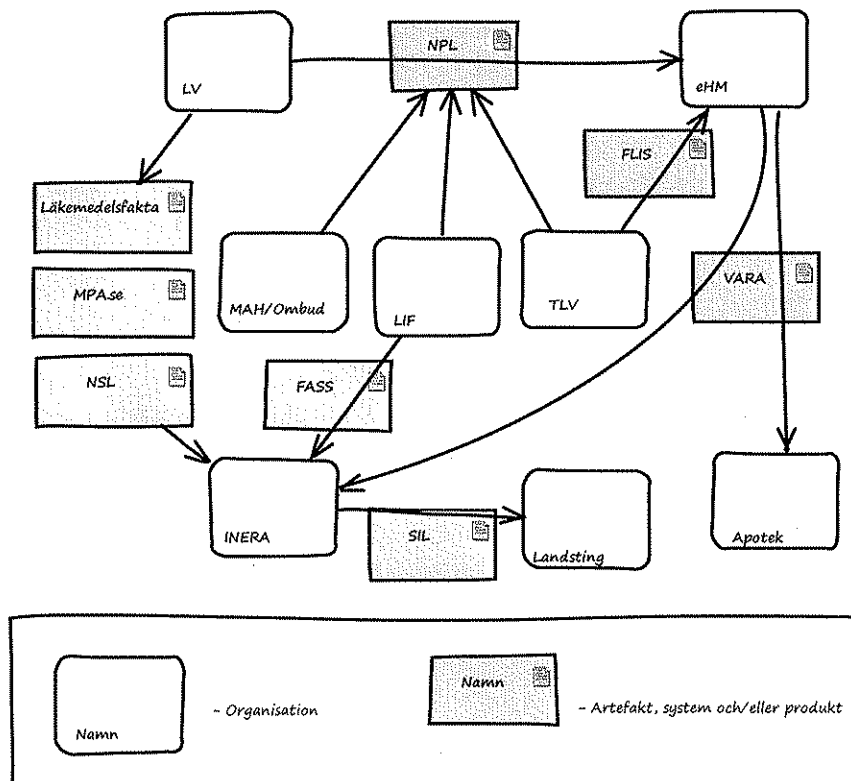
Intressenter av informationen finns bland annat hos apotek, förskrivare i vården och patienter. Apoteken behöver information för att bedöma lagernivåer och möta informationskrav från kund. Förskrivare har främst ett intresse då byte av läkemedel måste göras om generika saknas. Patienter har främst intresse av information om unika eller kritiska rester varför information riktad till patienter i första hand bör gälla dessa restnoteringar.

4 DESIGNFÖRUTSÄTTNINGAR

4.1 Nuläge

Nedan finns en översiktsbild över dagens informationsflöde mellan system och aktörer som är inblandade i lösningsdomänen. Bilden beskriver ett urval av de system och de organisationer som är inblandade i denna lösningsbeskrivning.

Observera att bilden beskriver ett nuläge.



Figur 3 Skiss av dagens informationsflöde

5 LÖSNINGSALTERNATIV

5.1 Generell för alla lösningsalternativ

Processen som ska stödjas är

- **Hantera inkommande restnotering**
- **Bearbeta restnotering**
- **Tillgängliggör information om restnoteringar**

En indikation om restnotering kan komma till LV från allmänheten, apotek och vården. En utredning om restnotering kan därför starta även om underlaget inte kommer direkt från MAH/ombud, ärendet startas i de fallen på initiativ av LV.

För effektiv hantering av restnoteringar bör ett register användas för att enklare kunna publicera information om restnoteringar och att så småningom kunna ta ut statistik på restnoteringar över olika perioder eller ur andra synvinklar som restsituationer baserade på substans eller förpackningstyper. Här antas att LV använder LVIS för att hantera information om restnoteringar då detta register redan har information om i Sverige godkända läkemedel och förpackningsstorlekar.

För att hantera anmälan bör SHS användas som standardiserat sätt för informationsutbytet. Anmälan sker via e-formulär. E-formuläret ska byggas upp på sådant sätt att det stödjer MAH/ombuds rapportering på ett effektivt sätt, till exempel stöd för massanmälan.

I lösningsförslagen nedan kommer två förslag att beskrivas beroende på hur man väljer att implementera verksamhetsprocessen.

- A. Lösningsförslag A – LV ensam informationsägare av restnoteringar
- B. Lösningsförslag B – LV och MAH/ombud delar på informationsägarskap

5.2 Säkerhet

Informationen som hanteras kring restnoteringar anses vara känsliga till dess någon form av beslut och eventuell publicering sker kring restnoteringen.

I lösningsförslagen skissas bland annat på hantering via e-formulär från MAH/ombud. I dag har inte LV ett sätt för att säkert autentisera att MAH/ombud är de som de utger sig för. Vidare saknas i dag metoder för att på ett enkelt sätt garantera att kombinationen MAH/ombud och anmäld produkt är rätt i ett e-formulär. För att i dag verifiera innehållet i ett e-formulär kommer det att krävas att LV kontaktar MAH/ombudet och verifierar att informationen som anmält är korrekt. Bedömningar om hur man sedan går vidare med anmälan och eventuella åtgärder kan tas efter verifieringssteget.

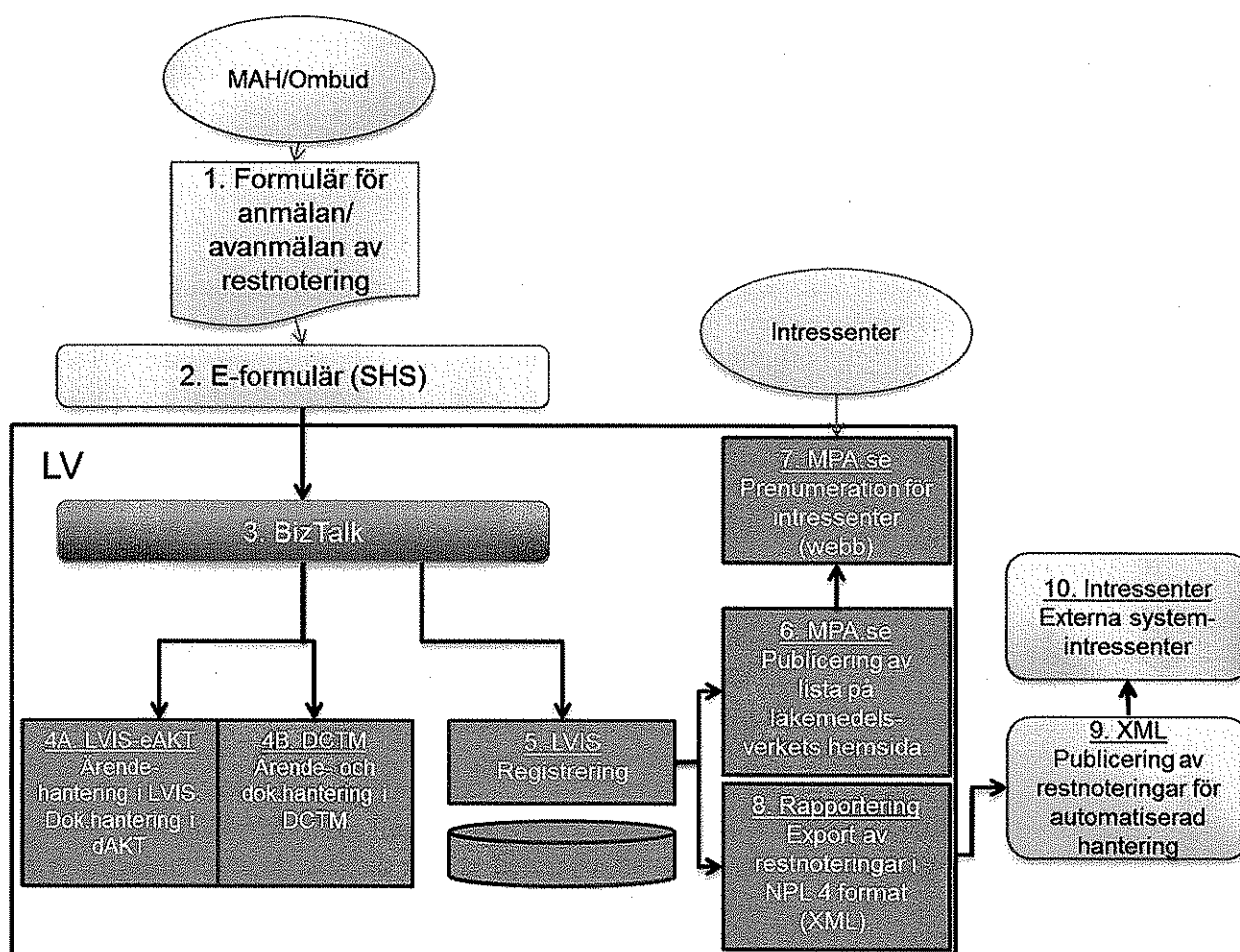
5.3 Lösningsalternativ A - LV informationsägare till restnoteringar

5.3.1 Delalternativ 1A - Fristående XML

Föranmälan om restsituation skickas via e-formulär till LV från MAH/ombud. Information som skickas till LV är

1. aktuellt läkemedel, NPL-packid, produktnamn, förpackning
2. restsituation, indikation, datum och när restsituationen kan lösas enligt plan, om restsituationen betraktas som kritisk restsituation
3. orsak till rest, produktionsplanering, indragning, defekt
4. förslag på åtgärder, alternativ behandling, korrigerande åtgärder, mildring av konsekvens

Nedan följer en skiss på flödet:



Figur 4 Anmälan till LV om restnotering

Via SHS (punkt 2) kommer en XML och en PDF med innehållet i e-formuläret och anmälan att tas emot på LV via en tjänst i BizTalk (punkt 3). I BizTalk kan sedan innehållet packas upp och förberedas innan informationen lagras i DCTM och LVIS.

Ett ärende skapas för att hantera den inkomna handlingen. Ett diarienummer skapas för ärendet (punkt 4). Här kan två jämbördiga alternativ användas, se mer under 6 LVIS-eAkt eller DCTM nedan. Ärendet som skapas kan skapas med automatik oavsett lösning. För registrering i LVIS kan även en maskinell rutin skapas i BizTalk som skriver information om restnoteringar på avsedd plats. Dock kan en manuell registrering vara att förespråka. Handläggaren blir uppmärksam på ett nytt ärende och bör innan registrering verifiera innehållet. Även kontakt med MAH bör ske vid tveksamheter. Det avgörande är att kunna ställa krav på mycket hög kvalitet på det inregistrerade materialet, så att felaktigheter inte uppstår.

Information om restnotering skapas i LVIS och kopplas samman med ärendet via ärendenumret. Detta alternativ innefattar en automatiserad process för hur ärendet skapas och handlingarna kopplas till ärendet, vilket kräver systemutveckling (punkt 5).

I LVIS kan sedan ärendet beredas och eventuell beslut förberedas. Informationen om restnoteringar kan även ligga som underlag för information i "Sök läkemedelsfakta". För att få med den informationen krävs dock systemutvecklingsinsatser.

En lista med samtliga restnoteringar kan publiceras på Läkemedelsverkets hemsida och när så anses värdefullt även som pressrelease. Beslut kan bifogas som länkar till restnoteringar som bedöms som unika eller kritiska (punkt 6). Man ska som allmänhet och organisation kunna prenumerera på förändringar kring restnoteringar som LV publicerar (punkt 7).

En XML kan skapas i samband med att man publicerar restnoteringar på LV:s hemsida (punkt 8). XML:en publiceras på lämplig plats och gör att denna sedan kan konsumeras av intresserade systemintressenter (punkt 9 och 10). Som exempel på systemintressenter kan nämnas VARA (eHM), FASS (LIF), SIL (Inera) men även organisationer som TLV och olika apotekssystem kan vara intressenter.

XML-filen kan vara underlag för publicering av restnoteringar till flera intressenter. eHM kan då avgöra lämpligheten att antingen lägga informationen i VARA eller i ett system parallellt med VARA, beroende på de krav och behov som eHM:s intressenter har.

När en produkt åter finns tillgänglig meddelar MAH/ombud detta vanligen till LV. Informationen uppdateras av LV för publicering på Läkemedelsverkets hemsida samt via XML. LV och MAH/ombud kommer att ha en löpande kontakt, speciellt angående kritiska/unika restnoteringar, till dess restnoteringen kan avskrivas. I denna lösning antas att meddelandet sker direkt från MAH till LV i den upparbetade kontakt i verifiering av restnoteringen.

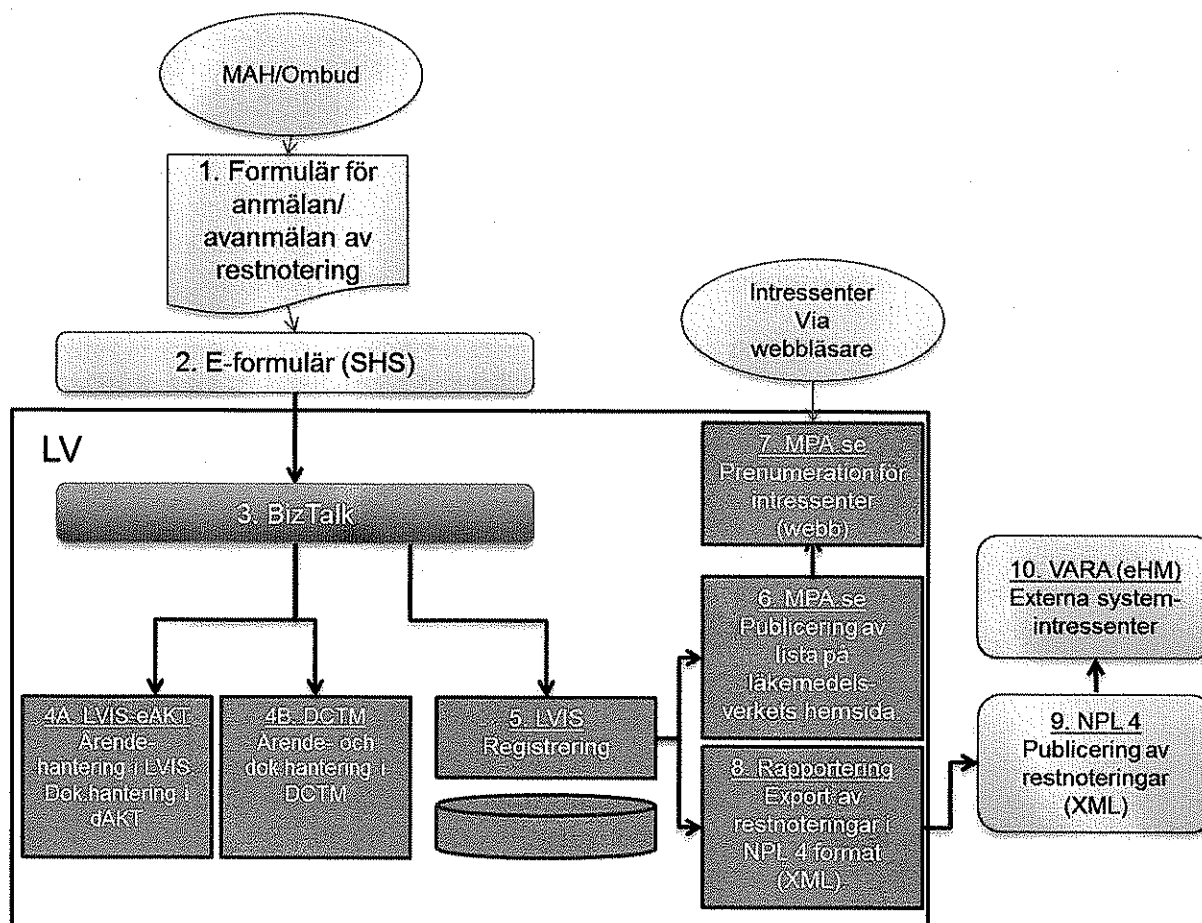
För att tillgodose transparens och insyn i flödet finns i all information, beslut och åtgärder om restnoteringar registrerat i ärendehanteringssystemet. Lösningen öppnar upp för flera systemintressenter att ta del av restnoteringar via XML-publiceringen. En annan fördel ligger i att detta ger en fristående systemlösning som snabbt kan realiseras.

En nackdel med lösningen är att den inte utnyttjar befintlig infrastruktur som NPL och informationsspridning via VARA.

5.3.2 Delalternativ 2A - via NPL 4

Flödet ovan kan även hanteras för informationsspridning i det kommande NPL 4.

För att hantera detta bör restnoteringar registreras i samma sorts flöde som beskrivs ovan (punkt 1 – 7). Dock behöver XML:en som produceras i steg 6 anpassas för NPL 4. Nedan följer en anpassad skiss för NPL 4 av lösningsförslaget ovan.



Figur 5 Anmälan till LV och flöde via NPL 4

I punkt 8 ovan produceras en fil för rapportering av restnoteringar för hantering inom NPL 4. NPL 3 kommer inom kort att ersättas av NPL 4 och ingen utveckling av innehållet i NPL 3 rekommenderas.

Filen kan ingå i samma schema som NPL antingen som en fristående fil eller som en del av en befintlig framtida XML-fil i samma schema.

Filen publiceras av LV (punkt 9) och bearbetas i VARA av eHM (punkt 10) för att nå de intressenter som använder VARA som informationstjänst.

En fördel med detta lösningssalternativ finns i att "befintliga" informationskanaler utnyttjas. Informationen om en restnotering kan nå apotek och förskrivarsystem.

En nackdel finns bland annat i att det krävs systemförändring av NPL, som innefattar beställningar och systemutveckling tillsammans med bland annat eHM. I arbetet med detta underlag har getts indikationer som pekar på en möjlig driftsättning under 2018.

5.4 Lösningalternativ B – LV och MAH/ombud delar på informationsägarskap via VARA

Föranmälan om restsituation skickas via e-formulär till LV från MAH/ombud. Information som skickas till LV är

1. aktuellt läkemedel, NPL-packid, produktnamn, förpackning
2. restsituation, indikation, datum och när restsituationen kan lösas enligt plan, om restsituationen betraktas som kritisk restsituation
3. orsak till rest, produktionsplanering, indragning, defekt
4. förslag på åtgärder, alternativ behandling, korrigerande åtgärder, mildring av konsekvens

Beslut angående kritisk restnotering kan publiceras på läkemedelsverkets hemsida och i vissa fall som pressrelease. Vidare publiceras restnoteringar i NPL som via integration kan nå VARA.

I denna modell ansvarar MAH/ombud för att tala om när deras produkter åter finns på marknaden. Detta görs i VARA.

Via NPL 4 kan sedan återrapportering ske från MAH till LV om att restnoteringen upphör.

Nedan följer en skiss av flödet.

- A. LVIS-eAKT. Detta alternativ innebär att ärendehantering sker i systemet LVIS, medan dokumenthanteringen sker i Documentum, eAKT. eAKT kommer inom kort att

vidareutvecklas i en ny version. eAKT ingår i hanteringen för godkännandeprocedurer av läkemedel.

- B. DCTM. Detta alternativ innebär att både ärende- och dokumenthantering sker i systemet DCTM. Detta alternativ innefattar en automatiserad process för hur ärendet skapas och handlingarna kopplas till ärendet i DCTM (med hjälp av BizTalk).

7 REKOMMENDATION

Som start i processen kring en utökad bevakning av restnoteringar rekommenderas en lösning baserad på Lösningalternativ A, alternativ 1A med en fristående XML, där LV är informationsägare för restnoteringar.

Lösningförslaget innefattar en del med e-formulär riktad främst till MAH/ombud för anmälan/avanmälan av restnoteringar, samt en del för informationsspridning till intressenter.

Informationsinhämtningen från e-formulären bör ske via SHS för att hantera informationen på ett säkert sätt. Vidare bör formuläret innehåll kopplas till LV ärendehanteringssystem, dels för att skapa spårbarhet/transparens, dels för att få en automatisering av arbetsflöden.

LVIS bör utnyttjas för registerföring av restnoteringar, som en naturlig påbyggnad av information kring läkemedel inom Sverige. Statistik och rapporter kan tas fram från LVIS för att kunna göra analyser om restnoteringar och till exempel kunna följa upp med tillsyn på produkter/produktgrupper där restnoteringar förekommer frekvent.

Informationsspridning bör sedan utföras dels genom för ändamålet framtagna sidor på Läkemedelsverkets hemsida, dels via XML-filer för koppling till systemintressenter och eventuell koppling till VARA och andra system.

Den systemtekniska XML-filen kan byggas som en del av det kommande NPL 4. Det är inget större systemarbete att styra om att skapa XML i det ena eller andra formatet. Dock kan tiden innan en XML-fil med rapporterade restnoteringar når systemintressenter kortas. Nya flöden kan byggas relativt enkelt och XML-filer tas fram med samma källa utan större systemutvecklingsinsatser.

7.1 Systemfaser

En lösning med e-formulär för informationsinhämtning kan skapas som en första fas, vilket låter LV bygga upp en kunskapsbas kring restnoteringar. En publicering av restnotering på LV:s hemsida bör även kunna realiseras i en första fas.

För informationsspridning kan sedan behov och krav tas fram i ytterligare intressentanalys i en andra fas. Denna fas innefattar flera intressenter och innehåller flera systemkopplingar som styrs utifrån de behov som finns för att underlätta förskrivningar, underhåll av produktlager samt tillhandahålla information till apotekssystem.

8 SAMMANFATTNING AV NYTTOR

Lösningssförslaget bedöms nå följande nyttor:

Kundnytta	Stödjande funktioner
Information om restnoteringar kan snabbare nå ut till intressenter med förslag på åtgärder.	En kunskapsbas byggs upp på LV som snabbare kan identifiera kända problem med förslag på åtgärder.
Spårbarhet och transparens om hantering av restnoteringar	På LV finns ett spårbart flöde av information kring restnoteringar
Distribuerade flöden gör att informationen kan byggas in i systemstöd	Lösningarna bygger på kända lösningar.
Information om restnoteringar kan nås av intressenter	Kunskapsbas kan göras tillgänglig via Internet. Inkluderar sökfunktioner och frågemotorer.

9 KOSTNADER

I enlighet med rekommendationen lämnas här indikation på kostnader för att genomföra systemutveckling.

För Lösningssalternativ A med e-formulär, publicering på LV:s hemsida, hantering via LVIS och publicering av XML beräknas följande initiala kostnader för LV för att sätta upp lösningen:

	Verksamheten	IT	
Aktivitet	<i>Antal timmar</i>		<i>Summa timmar</i>
Projektleddning	200	200	400
Samverkan med externa aktörer	40	40	80
Interna procedurbeskrivningar m.m	180		180
Process- och instruktionsarbete	50	16	66
Kravanalys systemstöd	50	90	140
Teknisk lösningssarkitektur	50	100	150
Utveckling systemstöd	40	500	540
Systemtest systemstöd	30	140	170
Acceptanstest systemstöd	60	120	180
Produktionssättning systemstöd	20	44	64
Utbildning	20	16	36

Överlämning till förvaltning	24	48	72
Summa	764	1074	1838

Verksamhetsförändringar och processförändringar inom verksamheten hanteras av roll Verksamhet på LV. Här ingår att se till att ta fram processer och se till att informationen flödar i processerna på lämpligt sätt så att alla enheter och externa intressenter är medvetna om förändringar.

För Lösningalternativ A, Alternativ 1A med en fristående XML, bedöms systemutvecklingscykeln vara relativt snabb. För att nå framgång med en publicering av restnotering i XML-format krävs förankring av de tilltänkta konsumenterna av filen, så att införandet blir så smärtfritt som möjligt och så att användarsystemen, t.ex. apoteks- och förskrivarsystem, kan uppdateras med information om restnoteringar.

För Lösningalternativ A, alternativ 2A, med kopplingar till NPL och VARA, krävs en större förändring som innefattar samarbete, beställningar och systemutveckling tillsammans med bland annat eHM, LIF, TLV. Kostnaden för detta arbete måste specificeras i ett separat arbete. I arbetet med detta underlag har getts indikationer som pekar på en möjlig driftsättning av en systemlösning under 2018. Till detta kommer tid för förändringar som behöver genomföras i alla systemintressenters gränssnitt för att kunna visa upp information om restnoteringar, som till exempel hantering i apoteks- och förskrivarsystem.



LÄKEMEDELSVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Restnoteringar av läkemedel
– fortsatt utredning
Rapport från Läkemedelsverket
Maj 2015

Postadress/Postal address: P.O. Box 26, SE-751 03 Uppsala, SWEDEN

Besöksadress/Visiting address: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala

Telefon/Phone: +46 (0)18 17 46 00 Fax: +46 (0)18 54 85 66

Internet: www.lakemedelsverket.se E-mail: registrator@mpa.se

Innehållsförteckning

1. Sammanfattning	4
2. Uppdraget	6
2.1. Avgränsning.....	6
3. Samråd	7
4. Bakgrund	7
4.1. Förkortningar.....	7
4.2. Vad är en restnotering?	8
4.2.1. Avregistrering av läkemedel på företagets begäran	9
4.3. Hantering av restnoteringar	9
4.3.1. Vad gör läkemedelsföretagen?.....	9
4.3.2. Vad gör distributörerna/grossisterna?	10
4.3.3. Vad gör apoteken?	11
4.3.4. Vad gör hälso- och sjukvården?.....	12
4.3.5. Vad gör Läkemedelsverket?.....	12
4.4. Restnoteringar av olika slags läkemedel och hur de hanteras	13
4.4.1. Så kallade rekvisitionsläkemedel	13
4.4.2. Smittskyddsläkemedel	13
4.4.3. Vacciner	14
4.5. Läkemedelsverkets rapport 2013.....	14
4.6. Åtgärder för ökad tillgänglighet som vidtagits sedan Läkemedelsverkets rapport om restnoteringar 2013	14
4.6.1. Lagerstatustjänst	15
4.6.2. TLV:s hantering av tillgänglighet för utbytbara varor som ingår i periodens vara-systemet.....	15
4.7. Internationella initiativ.....	17
4.7.1. EMA	17
4.7.2. Hantering av restnoteringar i Norge.....	19
4.7.3. Hantering av restnoteringar i Nederländerna	19
5. Kartläggning av restnoteringar samt analys av orsakerna	20
5.1. Inkomna anmälningar om restnotering fördelade över tid	21
5.2. Fördelning på orsaker till restnoteringar.....	21
5.3. Fördelning på ATC-koder.....	25
5.4. Särskilt om rekvisitionsläkemedel.....	27
5.4.1. Restnoteringar i Västra Götalandsregionen	27
5.4.2. Restnoteringar i Landstinget i Jönköpings län	29
Sjukhusapotekets analys.....	32
5.5. Slutsatser utifrån de inkomna rapporterna.....	32
6. Hur kan information om restnoteringar på ett mer systematiskt sätt göras tillgänglig?	33
6.1. Vilka aktörer har ansvar för information om läkemedel?	33
6.2. Rättsliga förutsättningar för att kräva in information om restnoteringar	34
6.2.1. En skyldighet att utan dröjsmål meddela Läkemedelsverket om redan uppkommet försäljningsuppehåll	34

6.2.2.	En skyldighet att meddela Läkemedelsverket minst två månader i förväg om försäljningen upphör	35
6.2.3.	Anmälningsplikten för periodens vara hos TLV skiljer sig från meddelandeskyldigheten till Läkemedelsverket	36
6.3.	<i>Möjliga tekniska lösningar för hantering av restnoteringar</i>	37
6.4.	<i>Läkemedelsverkets förslag på hur information om restnoteringar kan anmälas och på ett systematiskt sätt göras tillgängligt</i>	38
6.4.1.	Till vem bör information om restnoteringar anmälas?	38
6.4.2.	Omfattningen av informationsskyldigheten	38
6.4.3.	Hantering av rapporter och tillgängliggörande av information	39
6.4.4.	Förslag på behövlig lagreglering.....	41
6.5.	<i>Konsekvenser</i>	43
6.5.1.	Konsekvenser för läkemedelsföretagen	43
6.5.2.	Konsekvenser för vården och apoteken	43
6.5.3.	Konsekvenser för patienterna/djurägarna	44
6.5.4.	Konsekvenser för Läkemedelverket.....	44
7.	Genomförande av förslagen	44
7.1.	<i>Åtgärder som Läkemedelsverket planerar i nuläget</i>	45

1. Sammanfattning

Läkemedelsverket har fått i uppdrag av regeringen att fortsätta kartlägga omfattningen av restnoteringar med utgångspunkt från den rapport som myndigheten överlämnat den 18 december 2013 (dnr S2013/2702/FS). Uppdraget består av att dels fortsätta kartlägga restnoteringar samt analysera vad de beror på, dels analysera hur information om restnoteringar på ett mer systematiskt sätt kan göras tillgänglig. Slutligen ska även konsekvenser av eventuella förslag analyseras. Möjliga tekniska lösningar ska utredas och även om kopplingar till andra system krävs.

Läkemedelsverket har inom ramen för detta uppdrag inte utrett eller lämnat förslag på åtgärder för att minska antalet restnoteringar, dessa frågor hanterades i en rapport från Läkemedelsverket år 2013.

Med *restnotering* avses en läkemedelsbrist som uppstår om en innehavare av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel (MAH) inte kan leverera ett läkemedel till en partihandlare/grossist som i sin tur då inte kan leverera läkemedlet vidare vilket kan resultera i en situation där läkemedel inte kan tillhandahållas till patienterna.

Restnoteringar är en fråga som allt mer uppmärksammas på europeisk och global nivå. Ett flertal olika initiativ har tagits av såväl myndigheter som branschorganisationer. År 2012 publicerade EMA ett dokument där det konstateras att EU-regelverket kräver obligatorisk föransmälan vid avbrott i läkemedelsförsörjning i fall av permanent eller temporärt uppehåll. EMA publicerar, på sin hemsida, en katalog med information om restsituationer som berör fler än ett medlemsland inom EU.

Bland åtgärder för ökad tillgänglighet till läkemedel som har vidtagits på senare år kan nämnas att Sveriges Apoteksförening och Läkemedelsindustriföreningen (LIF) i maj 2014 lanserade en gemensam funktion för lagerstatus (den s.k. söktjänsten) som ska göra det möjligt för kunder att i förväg kontrollera om ett läkemedel finns tillgängligt på ett visst apotek.

Kartläggning av anmälda restnoteringar

Läkemedelsverket har genomfört en kartläggning av restnoteringar utifrån den information som finns i de restnoteringsanmälningar som kommit in till Läkemedelsverket.

Kartläggningen omfattar anmälningar som inkommit till myndigheten från och med den 1 januari 2012 till 28 februari 2015. Under den undersökta tidsperioden har antalet anmälda restnoteringar per år varit relativt lika och varierade mellan 54 och 59 restnoteringar årligen. Antalet restnoteringar per månad varierar mellan noll anmälda till 12 anmälda.

Bland de faktorer som företagen uppgivit som orsak till uppkommen restnotering kan nämnas kvalitetsdefekter, brist på aktiv substans, ändring i produktionsprocess, felbedömning i produktionsplanering, transportskador samt oväntad stor efterfrågan.

Läkemedelsverket har även kategoriserat anmälda restnoteringar fördelat på ATC-kod. Sammanställningen visar att de mest frekventa restnoteringarna avser antibakteriella medel för systemiskt bruk (17 restnoteringar), medel mot ögonsjukdomar (16 restnoteringar) samt vacciner (12 restnoteringar).

Läkemedelsverket kan konstatera att inte alla uppkomna restsituationer anmäls till Läkemedelsverket. För ett flertal produkter anges t.ex. att orsaken till restnotering bero på oväntat stor efterfrågan p.g.a. att en annan leverantör har restnoterat ett läkemedel. Läkemedelsverket har dock i vissa fall inte fått någon motsvarande anmälan om restnotering från den andra leverantören.

Läkemedelsverket har tagit del av restnoteringsinformation avseende läkemedel som Västra Götalandsregionen samt landstinget i Jönköpings län anser vara s.k. rekvisitionsläkemedel. Informationen visar på komplexiteten och det stora antal restnoteringar som de facto påverkar sjukvården som ett kontinuerligt inslag i deras verksamhet.

Läkemedelsverket föreslår anmälningsskyldighet och samordnad publicering av restnoteringar

Läkemedelsverket anser att fokus i hanteringen av restsituationer för läkemedel bör vara att ta in information, bearbeta denna information samt att tillgängliggöra informationen på ett systematiskt sätt så att de som berörs kan vidta nödvändiga åtgärder.

Enligt gällande lagstiftning, (bestämmelsen i 8 f § läkemedelslagen), ska den som har fått ett läkemedel godkänt minst två månader i förväg meddela Läkemedelsverket om försäljningen av läkemedlet upphör tillfälligt eller permanent på den svenska marknaden. Om det finns särskilda skäl kan meddelandet lämnas senare än två månader i förväg. När det gäller ett humanläkemedel ska det i meddelandet anges orsaken till att försäljningen upphör.

Läkemedelsverket föreslår att denna anmälningsskyldighet till Läkemedelsverket ska tillämpas avseende restnoteringar och att Läkemedelsverket ska ansvara för en samordnad publicering av restnoteringar. En anmälningsskyldighet för i första hand MAH skulle ge en god bild av restnoteringarnas omfattning och även åstadkomma en ökad transparens gentemot apotek, sjukvård och allmänhet. För hantering av dessa anmälningar ser Läkemedelsverket ett behov av en sekretessbrytande bestämmelse och en sanktionsmöjlighet för de fall underlåtenhet att anmäla en restnotering kan leda till allvarlig folkhälsorisk.

Läkemedelsverket har låtit utreda hur anmälningar av restnoteringar kan hanteras och tillgängliggöras. I bilaga 2 beskrivs mera detaljerat de IT-mässiga förutsättningarna. Sammanfattningsvis förordas att läkemedelsföretagen (MAH) förser Läkemedelsverket med information om restnoteringar via ett e-formulär och att Läkemedelsverket in sin tur tillhandahåller informationen till berörda aktörer. Den mer exakta utformningen av formuläret

bör hanteras vidare genom en intressentanalys när bl.a. de rättsliga förutsättningarna har beslutats.

2. Uppdraget

Regeringen har den 24 april 2014 uppdragit åt Läkemedelsverket att fortsätta utreda restnoteringar med utgångspunkt i den rapport som myndigheten överlämnade den 18 december 2013 (dnr S2013/2702/FS). Uppdraget består dels i att fortsätta kartlägga restnoteringar samt analysera vad de beror på, dels i att analysera hur information om restnoteringar på ett mer systematiskt sätt kan göras tillgänglig. Slutligen ska även konsekvenserna av eventuella förslag analyseras.

Uppdraget omfattar en fortsatt kartläggning av restnoteringar samt analys av orsakerna. När det är praktiskt möjligt bör även läkemedel inom slutenvården, s.k. rekvisitionsläkemedel, inkluderas samt uppdelning för olika typer av läkemedel, t ex smittskyddsläkemedel, göras. Uppdraget omfattar även en djupare analys av hur information om såväl risk för restnoteringar samt redan uppkomna restnoteringar kan anmälas och sedan göras tillgänglig. I denna analys ska även ingå att utreda ansvarsfördelningen mellan berörda myndigheter och branschorganisationer. Möjliga tekniska lösningar ska utredas och även om kopplingar till andra system krävs, såsom öppenvårdens expedieringssystem samt informationen i VARA-registret (eHälsomyndighetens nationella produkt-och artikelregister).

Uppdraget ska redovisas till Regeringen senast den 31 maj 2015.

2.1. Avgränsning

I uppdraget ingår inte att utreda eller lämna förslag på åtgärder för att minska antalet restnoteringar respektive hur konsekvenserna kan mildras när en restnotering uppstått. Dessa frågor belystes i Läkemedelsverkets rapport om restnoteringar av den 18 december 2013¹. Inom ramen för detta uppdrag har bara frågor rörande godkända läkemedel hanterats vilket innebär att hantering och förutsättningar för så kallade. licensläkemedel eller lagerberedningar/rikslicenser inte har analyserats.

Detta uppdrag har (liksom uppdraget år 2013) haft fokus på läkemedelsdistribution från tillverkare fram till och med partihandel. I uppdragsredovisningen ingår därmed inte frågor kring den läkemedelshantering som sker från och med apoteksledet, vilket exempelvis innebär att den så kallade 24-timmarsregeln inte belysts i detta arbete.

¹ www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/Nyheter-2013/Utredning-om-restnoteringar-overlamnad-till-regeringen/

3. Samråd

LV har i enlighet med uppdraget samrått med Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), eHälsomyndigheten (EHM), Sveriges Kommuner och Landsting (SKL), Läkemedelsindustriföreningen (LIF), Föreningen för generiska läkemedel (FGL), Läkemedelsdistributörsföreningen, Läkemedelshandlarna och Sveriges apoteksförening. Dessutom har samråd skett med Socialstyrelsen (SoS), Inspektionen för vård och omsorg (IVO) och Folkhälsomyndigheten.

Samråd har skett via två möten med berörda parter i syfte att diskutera de olika parternas syn på restnoteringar vad avser omfattning, hur dessa hanteras idag samt hur information om restnoteringar kan tillgängliggöras. Ett särskilt möte kring restnoteringar av vacciner har även hållits med berörda. Vidare har diskussioner (bland annat kring de IT-mässiga förutsättningarna) skett separat med vissa av samrådsparterna.

4. Bakgrund

4.1. Förkortningar

Nedan beskrivs de förkortningar som används i denna rapport.

AESGP	Association of the European Self-Medication Industry
API	Active Pharmaceutical Ingredient (aktiv substans)
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BVC	Barnvårdscentral
CBG-MEB	Nederländska läkemedelsmyndigheten
CHMP	Committee for Medical Products for Human Use
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EGA	European Generic medicines Association
EHM	eHälsomyndigheten
EMA	European Medicines Agency (Europeiska läkemedelsmyndigheten)
FGL	Föreningen för generiska läkemedel
GMP	Good Manufacturing Practice (god tillverkningssed)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering
IVO	Inspektionen för vård och omsorg
IWP	Inspectors Working Party, en arbetsgrupp inom EMA
LIF	Läkemedelsindustriföreningen
LV	Läkemedelsverket
MAH	Marketing Authorisation Holder (innehavare av godkännande för försäljning av ett läkemedel)
NPL	Nationellt produktregister för läkemedel
OSL	Offentlighets- och sekretesslagen 2009:400
OTC	Over the Counter (receptfri försäljning av läkemedel)
PDA	Parenteral Drug Association

PPTA	Plasma Protein Therapeutics Association
SIL	Svenska informationstjänster för läkemedel
SKL	Sveriges Kommuner och Landsting
SoS	Socialstyrelsen
SOU	Statens offentliga utredningar
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
VARA	eHälsomyndighetens nationella produkt-och artikelregister
VGR	Västra Götalandsregionen

4.2. Vad är en restnotering?

Med *restnotering* avses en läkemedelsbrist som uppstår om en innehavare av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel (MAH) inte kan leverera ett läkemedel till en partihandlare/grossist som i sin tur då inte kan leverera läkemedlet vidare vilket kan resultera i en situation där läkemedel inte kan tillhandahållas till patienterna.

Restnoteringar kan få olika konsekvenser. På Läkemedelsverkets blankett för information om restnotering (se bilaga 1) anges följande definitioner av kritisk respektive unik restnotering:

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.

Begreppen *bristsituation* och/eller *restsituation* används ibland parallellt med begreppet restnotering.

Med *försäljningsuppehåll* avses när försäljningen av ett läkemedel upphör tillfälligt eller permanent.

I denna rapport kommer begreppen *restnotering* och *försäljningsuppehåll* att användas omväxlande beroende på sammanhang. Betydelsen av begreppen är dock i princip desamma, nämligen en läkemedelsbrist som uppstår när en MAH inte kan leverera ett läkemedel vilket leder till att läkemedlet inte kan tillhandahållas patienten.

Det finns flera olika anledningar till att ett företag inte kan leverera sin produkt. Ofta handlar det om produktionsrelaterade problem, till exempel kvalitetsdefekter, ändringar i tillverkningsprocessen eller otillräcklig tillgång till aktiv substans. Att efterfrågan på ett läkemedel plötsligt blir oväntat hög eller att felbedömningar gjorts i produktionsplaneringen är andra orsaker som kan leda till att en restsituation uppstår. En genomgång av orsaker till restnoteringar beskrivs i avsnitt 5 nedan.

4.2.1. Avregistrering av läkemedel på företagets begäran

Ett läkemedelsföretag kan begära att LV ska besluta att godkännandet för ett läkemedel ska upphöra att gälla. En avregistrering av ett läkemedel kan således ske på företagets initiativ och en sådan begäran uppges ofta bero på låg försäljning. Andra, mer ovanliga, skäl till avregistrering kan vara tillverkningsproblem eller upptäckt av allvarliga biverkningar. En avregistrering innebär ibland problem för patienten liksom för förskrivaren, då det kan vara svårt att hitta alternativa läkemedel för behandling av aktuella tillstånd. I de fall då Läkemedelsverket bedömer att läkemedlet är viktigt att ha kvar på marknaden tar Läkemedelsverket upp en dialog med företaget om möjligheterna att fortsätta marknadsföra det. Läkemedelsverket har dock ingen möjlighet att kräva från ett företag att ha kvar ett läkemedel på marknaden. Hantering av avregistreringar omfattas inte av detta uppdrag men en avregistrering kan leda till en restnotering av ett annat läkemedel för vilket efterfrågan plötsligt stiger till följd av avregistreringen.

4.3. Hantering av restnoteringar

4.3.1. Vad gör läkemedelsföretagen?

Lagen (2009:366) om handel med läkemedel och Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2014:8) om partihandel med läkemedel anger en skyldighet för den som bedriver partihandel att ombesörja tillräckliga och fortlöpande leveranser. Företag som innehar försäljningstillstånd för ett läkemedel (MAH) och hanterar och handlar med läkemedel med stöd av partihandelstillstånd bedriver således partihandel och omfattas av leveransskyldigheten.

Det företag som innehar försäljningstillståndet för ett läkemedel har informationsansvaret om sin lagersituation. Företaget ska bedöma om en restnotering kan komma att uppstå och bör ha en dialog med sina kunder och med dem som i övrigt bör ta del av informationen.

Aktörer på läkemedelsmarknaden har tagit fram tre dokument som beskriver hur hantering av restnoteringar ska ske.

- I anslutning till apoteksomregleringen tog LIF år 2010 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?*,² är bl.a. publicerat på www.lif.se och gäller fortfarande.
- Sedan 1 januari 2010 finns *God tillgänglighetssed*.³ Medlemmarna i LIF och FGL förbinder sig att följa *God tillgänglighetssed*. Genom att upprätthålla *God tillgänglighetssed* säkerställer läkemedelsindustrin funktionen i det svenska

² www.lif.se/contentassets/2a789e9b7fec42c1b50284e5942b3201/vilket-ansvar-har-aktorerna-for-restnoterade-lakemedel.pdf

³ www.generikaforeningen.se/god-tillganglighetssed/

utbytessystemet. *God tillgänglighetssed* syftar även till att minimera de säkerhetsproblem som restnoteringar kan orsaka för enskilda och för hälso- och sjukvård.

- LIFs Expertgrupp Kvalitet har 2013 tagit fram dokumentet *Hantering av restnoteringar*. Syftet med dokumentet är att hjälpa medlemsföretagen genom att ge rekommendationer om ett likformigt arbetssätt kring restnoteringar. Ett aktivt arbete och effektivt informationsutbyte mellan distributionskedjans olika aktörer kan minska de negativa konsekvenserna av en restnotering och gagnar alla inblandade.

I dokumentet anges bland annat följande:

Vid risk för en restnotering ska företagen bedöma om en restnotering kommer att vara kritisk samt utreda den bakomliggande anledningen.

Företagen ska utvärdera lagersituationen:

- När beräknas produkten åter finnas i lager?
- Finns andra styrkor och/eller beredningsformer?
- Har produkten en flerspråkig märkning? Om ja, undersök möjligheten att omfördela lager mellan länder.
- Hur ser fördelningen av produkt ut hos distributörer med flera distributörer? Möjligt att omfördela mellan dessa för att vinna tid fram till leverans?
- Finns generika eller parallellimport/parallelldistribution?
- Finns alternativ på utbytbarhetslistan?

Företagen ska bedöma behov av/förbereda information till:

- LV och eventuellt till den Europeiska Läkemedelsmyndigheten (EMA)
- Apotek?
- Förskrivare, hälso- och sjukvård?
- Patient/allmänhet (via media)? Reaktivt och/eller proaktivt?
- TLV? Är produkten månadens vara/upphandlad?

Möjligheter för att undvika restsituation?

- Finns möjlighet till tillhandahållande av utländsk produkt?
- Finns produkter med tillräcklig hållbarhet spärrade hos distributörer på grund av artwork-uppdateringar (t.ex. äldre bipacksedel eller märkning)? Bedöm om ompackning kan ske.
- Önskemål om samarbete med andra företag, t.ex. genom ändrade lagernivåer om en långvarig restsituation förväntas?
- Möjlighet till kontrollerad distribution till apotek (begränsning vid beställning)?

4.3.2. Vad gör distributörerna/grossisterna?

I Sverige tillhandahålls läkemedel vanligtvis till apotek och andra detaljhandlare genom distributörer eller grossister, d.v.s. aktörer som innehar partihandelstillstånd. Dessa aktörer

bedriver partihandel och omfattas därmed av samma leveransskyldighet som läkemedelsföretagen, se ovan.

Leverans till apotek sker i normala fall inom 24 timmar efter order. Distributörerna ansvarar för att ha rutiner på plats som säkerställer att apoteken alltid får information om när varan kan förväntas levereras (under förutsättning att de själva fått informationen från läkemedelsföretaget). Distributörerna har utvecklat webblösningar där alla apotek kan söka efter aktuell leveransinformation. Vid en restsituation är det av yttersta vikt att läkemedelsföretaget förser distributören med information om orsak till restnoteringen och när ny leverans kan förväntas. En distributör ansvarar inte för att bedöma om ett läkemedel kan bytas ut mot något annat läkemedel vid en restnotering. Vissa distributörer erbjuder vid behov anskaffning av läkemedel från utlandet (av bl.a. s.k. licensläkemedel), t.ex. vid en kritisk/unik restnotering.

4.3.3. Vad gör apoteken?

Den som har tillstånd att driva apotek har enligt lagen om handel med läkemedel (2009:366) en skyldighet att tillhandahålla förskrivna läkemedel. Apoteken ska tillhandahålla läkemedlen så snart som möjligt och, enligt förordningen om handel med läkemedel, inom 24 timmar (om inte särskilda skäl föreligger). Detta förutsätter att det finns produkter tillgängliga som apoteken kan tillhandahålla.

Den dominerande orsaken till att kunder vid apoteksbesök inte får tillgång till förskrivna läkemedel är att läkemedlet inte lagerförs på aktuellt apotek eller att det är tillfälligt slut på apoteket. Apoteken arbetar fortlöpande med att hålla ett optimalt lager och minimera situationer där efterfrågade läkemedel inte kan tillhandahållas.

Läkemedelsförmånslagstiftningen medför att utbytbara läkemedel måste bytas ut till periodens vara för att kundens inköp ska omfattas av förmånerna.

Det är alltid viktigt att det görs en bedömning av allvarlighetsgraden för kunden när ett läkemedel inte kan tillhandahållas. Enligt Sveriges Apoteksförening⁴ beaktas bland annat följande:

- Kan kunden vänta?
- Kan apoteket skaffa läkemedel från annan distributör eller hänvisa till annat apotek?
- Kan apoteket beställa annat utbytbart läkemedel?
- Ska förskrivare kontaktas?

⁴ www.sverigesapoteksforening.se/apoteksbranchen/branschpraxis/

4.3.4. Vad gör hälso- och sjukvården?

Många landsting/regioner har läkemedelsenhet/sortimentsråd/sjukhusapotek som hanterar och informerar om läkemedel. Nedan beskrivs ett exempel på hur en läkemedelsenhet kan arbeta kring restnoteringar.

Inom enheten förs diskussioner om vilka läkemedel som bör användas som ersättning, om enheten bör ta hem något annat läkemedel i lager, vilka som berörs och om förskrivare eller sjuksköterskor behöver informeras ytterligare. Enheten publicerar på intranät en lista med aktuella restnoteringar, beräknat leveransdatum och vad eventuell ersättning ska vara. När en restnotering uppstår för ett upphandlat läkemedel skickas alltid ett brev till aktuellt läkemedelsföretag. Läkemedelsenheten ger företaget två arbetsdagar på sig att ange vilket läkemedel som möjligen kan ersätta under restnoteringen. Svarar företaget inte kommer enheten själv att välja mest lämpligt alternativt läkemedel. Enheten kan också gå emot företagets förslag om enheten inte anser att företagets alternativa läkemedel är lämpligt. Kontakt sker med aktuellt läkemedelsföretag även när ett läkemedel inte är upphandlat. Det gäller främst när enheten inte får tillräckligt tydliga leveransbesked från levererande partihandlare eller när det gäller läkemedel som enheten tidigare sett att det förekommit långvariga restnoteringar på. Det kan också handla om kritiska läkemedel där det inte finns något självklart läkemedel som kan ersätta.

4.3.5. Vad gör Läkemedelsverket?

När en anmälan om en restnotering kommer in bedömer Läkemedelsverket situationens allvarlighetsgrad och behov av fortsatt utredning. I nuläget kommer anmälningar in från såväl läkemedelsföretag som apotek, vården och patienterna. Kompletterande uppgifter kan behöva begäras in från företaget. För restnoteringar som gäller läkemedel som är viktiga inom vården och där behandlingsalternativ saknas krävs ofta en mer omfattande utredning. Denna kan ibland vara komplicerad och inbegripa flera olika enheter inom myndigheten. Vanligt är också att upprepade kontakter med företaget behövs innan information om restnoteringens kan publiceras.

Arbetet med att hitta en lösning som passar den aktuella situationen görs i samarbete med inblandade aktörer. Om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ på den svenska marknaden kan en uppkommen restnotering ibland lösas med att företaget, efter ansökan, beviljas dispens för t.ex. förpackning med utländsk text, eller att ett apotek, efter ansökan, beviljas licens att expediera ett icke godkänt läkemedel som kan ersätta det restnoterade. I vissa fall, då restnoteringen bedöms som allvarlig och det är nödvändigt att informera om tillgängliga behandlingsalternativ, går Läkemedelsverket ut med särskild information på sin webbplats.

Läkemedelsverket besvarar löpande frågor om restnoteringar och har viss information på sin webbplats⁵. Av 122 301 telefonfrågor om läkemedel som under år 2014 besvarades av Läkemedelsupplysningen vid Läkemedelsverket analyserades ett stickprov bestående av 9 649 frågor. Av dessa handlade 60 frågor om restnoteringar. Vanliga frågor var varför läkemedel x inte går att få tag på samt vad som kan användas istället.

Sedan maj 2013 har Läkemedelsverket uppmanat läkemedelsföretagen att använda en särskild blankett (se bilaga 1) när de anmäler en restnotering till Läkemedelsverket. Denna skickas från Läkemedelsverket till läkemedelsföretag som kontakter Läkemedelsverket om restnotering, med en uppmaning om att använda blanketten eftersom det underlättar insamlandet av relevant information för Läkemedelsverkets vidare utredning och bedömning.

4.4. Restnoteringar av olika slags läkemedel och hur de hanteras

4.4.1. Så kallade rekvisitionsläkemedel

Rekvisitionsläkemedel är inget entydigt begrepp. Rekvisitionsläkemedel kan sägas vara alla läkemedel som beställs (rekvireras) från sjukhusapotek till avdelningar och mottagningar på sjukhus, men kan även innefatta läkemedel som beställs från öppenvårdsapotek av öppenvården. Läkemedel kan förordnas både genom förskrivning på recept eller genom rekvisition. Ett och samma läkemedel kan således beroende på användningsområde vara både ”öppenvårdsläkemedel” och ”slutenvårdsläkemedel”. Det är därmed svårt att identifiera vilka läkemedel som ska anses vara s.k. rekvisitionsläkemedel.

En allvarlig konsekvens vid en långvarig restnotering av läkemedel som används inom slutenvården kan bli att planerade behandlingar försenas. Ofta kan en restsituation hanteras genom ett byte till ett likvärdigt läkemedel. Men om det inte finns något lämpligt ersättningsläkemedel uppstår en situation där patienten riskerar att inte få den behandling som behövs. Sådana situationer kan få allvarliga konsekvenser för patientsäkerheten.

4.4.2. Smittskyddsläkemedel

Smittskyddsläkemedel är ingen särskild kategori av läkemedel utan utgörs av alla de olika läkemedel som kan ordineras till en patient som har eller misstänks ha en allmänfarlig smittsam sjukdom och som behövs för att minska risken för smittspridning. Sådana läkemedel är enligt 7 kap. 1 § smittskyddslagen (2004:168) kostnadsfria för patienten. Läkemedel som vanligen används är antibiotika och antivirala läkemedel. Nuvarande hantering av smittskyddsläkemedel och förslag till vissa förändringar beskrivs i SOU 2014:20, Läkemedel för särskilda behov⁶, vilken för närvarande är under hantering av regeringen.

⁵ Se bl.a. www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Allmanhet/Vad-ar-ett-lakemedel/Restnoteringar/

⁶ www.regeringen.se/sb/d/108/a/237597

4.4.3. Vacciner

Vacciner som ingår i det allmänna vaccinationsprogrammet upphandlas gemensamt för landstingen av SKL:s upphandlingsbolag Kommentus. När en restnotering på ett sådant vaccin uppstår får detta stora konsekvenser för den förebyggande barnhälsovården. Det är i dessa situationer ofta svårt att få en övergripande bild av restnoteringen. Landsting, BVC och skolhälsovård är i dagens läge beroende av att läkemedelsföretag går ut med en samlad information om restsituationen. Berörda myndigheter (Läkemedelsverket, Folkhälsomyndigheten och Socialstyrelsen) informeras inte regelmässigt om en restnotering men får ofta, var för sig, frågor från olika instanser i vården. Detta leder lätt till brist på samlad information och till oklarheter.

4.5. Läkemedelsverkets rapport 2013

Läkemedelsverket fick 2013 i uppdrag av regeringen att 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 restnoteringar beror på. Vidare ingick i uppdraget att vid behov lämna förslag på hur restnoteringar kan minska respektive hur konsekvenserna kan mildras när en restnotering ändå uppstår. Uppdraget rapporterades den 18 december 2013⁷.

I rapporten konstaterades att orsakssambanden är komplexa och att det saknas heltäckande data för att avgöra hur stor omfattningen av restnoteringar är, men att uppgifter tyder på ökad frekvens på global och EU-nivå. Några förslag för att minska restnoteringar och mildra deras konsekvenser beskrevs. Slutsatsen var att omfattningen av restnoteringar fortsatt bör följas och utredas vidare. Insamlingen av data bör inkludera samtliga läkemedel, inklusive läkemedel inom utbytessortimentet, och orsaker till uppkommen restsituation. Vidare föreslogs en anmälningsskyldighet och samordnad publicering av restnoteringar, enligt norsk modell, som den mest lämpade åtgärden att arbeta vidare med. Utredningen framförde att den närmare utformningen av detta bör diskuteras vidare med inblandade aktörer, särskilt förhållandet till förmånsregleringen och omfattningen av och formerna för publicering.

4.6. Åtgärder för ökad tillgänglighet som vidtagits sedan Läkemedelsverkets rapport om restnoteringar 2013

Läkemedels- och apoteksutredningen (S 2001:07) har under senare år utrett flera olika aspekter av tillgänglighet och prissättning av läkemedel. Regeringen har utifrån utredningens olika förslag bland annat valt att införa vissa förändringar av regelverket kring tillhandahållandeskyldighet. Exempel på detta är förtydligandet av öppenvårdsapotekens tillhandahållandeskyldighet (se 9 § förordning (2009:659) om handel med läkemedel) och

⁷www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/Nyheter-2013/Utredning-om-restnoteringar-overlamnad-till-regeringen/

kravet på öppenvårdsapoteken att de i de fall de inte direkt kan tillhandahålla ett läkemedel ska informera konsumenten om på vilket eller vilka öppenvårdsapotek läkemedlet eller varan finns för försäljning (se 2 kap 6 § p 13 lagen (2009:366) om handel med läkemedel). För att ett läkemedel ska kunna bli periodens vara eller en reserv nästkommande månad finns numera ett krav på att företaget bekräftar till TLV att läkemedlet kan tillhandahållas under hela försäljningsperioden, se mer i avsnitt 4.6.2 nedan.

Läkemedelsverket införde år 2013 bestämmelser om apotekens möjligheter till akuta leveranser. Av Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2009:10) om distanshandel vid öppenvårdsapotek framgår att om en enskild konsument har ett akut behov av ett läkemedel och öppenvårdsapoteket inte kan tillhandahålla läkemedlet omedelbart kan apoteket agera avhämtningsställe åt ett annat öppenvårdsapotek som expedierar läkemedlet. En förutsättning för detta förfarande är att läkemedelsbehovet inte kan tillgodoses genom normala beställningsrutiner.

4.6.1. Lagerstatustjänst

Sveriges Apoteksförening och Läkemedelsindustriföreningen (LIF) lanserade i maj 2014 en gemensam funktion för lagerstatus som gör det möjligt för kunder att i förväg kontrollera om ett läkemedel finns tillgängligt eller om det måste beställas. Tjänsten är tillgänglig för datorer, läsplattor och mobiler via Fass.se och Sverigesapotek.se. När en fråga om tillgänglighet för ett visst läkemedel inom ett visst geografiskt område ställs via dessa kanaler hämtas denna information in via apoteksaktörernas egen lagerinformation. Av svaret på sökningen framgår om läkemedlet finns i lager, om apoteket har ett fåtal i lager eller om läkemedlet inte finns i lager. Även uppgifter om öppettider, adress och telefonnummer till berörda apotek anges. Vissa läkemedel, som exempelvis narkotikaklassade läkemedel och licensläkemedel, omfattas inte av tjänsten.

4.6.2. TLV:s hantering av tillgänglighet för utbytbara varor som ingår i periodens vara-systemet

Av de utbytbarhetsgrupper som Läkemedelsverket beslutat om ingår vissa grupper (de med generisk konkurrens) i periodens vara-utbytet. Detta gäller för de läkemedel som omfattas av första stycket 21 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. TLV delar in förpackningarna som ingår i en utbytbarhetsgrupp i förpackningsstorleksgrupper. I varje förpackningsstorleksgrupp utses periodens vara och två reserver till periodens vara. För att en vara ska kunna utses till periodens vara eller reserv till periodens vara krävs att läkemedelsföretaget bekräftat att varan kan tillhandahållas till hela marknaden med en tillräcklig hållbarhet under hela prisperioden (gäller sedan den 1 oktober 2014).

Av de varor som företagen bekräftat tillhandahållande för utses den vara som har lägst försäljningspris per enhet i förpackningsstorleksgruppen till periodens vara. Varan med näst lägst pris blir första reserv o.s.v. Prisperioden är en månad lång. Därför kan företagen ansöka om prisändringar varje månad och TLV utser periodens vara för en månad i taget. TLV:s arbete genomförs i en tremånaders-cykel där månad 1 är ansökningsmånad, månad 2 besluts månad och månad 3 prisperiod (försäljningsmånad). Under ansökningsmånaden kan företagen skicka in ansökningar om prisändringar som TLV fattar beslut om den femte arbetsdagen i besluts månaden. De nya priserna börjar gälla den första dagen i prisperioden. Ungefär den sjunde arbetsdagen i besluts månaden publicerar TLV en preliminär lista över periodens varor för kommande prisperiod. Företagen får i samband med detta ett mejlutskick med en länk till den preliminära listan som publiceras på TLV:s hemsida. Det är enbart personer som har lämnat en fullmakt eller annan behörighetshandling till TLV, som visar att de kan företräda sitt företag gentemot TLV, som får mejlutsickket och som har möjlighet att besvara detta.

När den preliminära listan publicerats har företaget 48 timmar på sig att bekräfta till TLV vilka läkemedel det kan tillhandahålla under den kommande försäljningsmånaden. Företagen använder sig av en färdig svarsmall som finns med i mejlutsickket och som även finns på TLV:s hemsida. Detta innebär att när bekräftelsen av tillhandahållande mejlas till TLV garanterar avsändaren att de läkemedel som anges på bekräftelsen kan tillhandahållas till hela apoteksmarknaden under hela prisperioden med en tillräcklig hållbarhet (12 b § TLVFS 2009:4). Om ett företag inte kommer in med en bekräftelse av tillhandahållande i tid, anser TLV att företagets varor inte kan tillhandahållas i den omfattning som krävs för att utses till periodens vara. När svarstiden är slut och företagens bekräftelser hanterats av TLV publiceras en lista på TLV:s hemsida över periodens vara som kommer att gälla för kommande prisperiod. Av denna lista framgår det vilka förpackningar som blivit periodens vara respektive reserver.

Om ett läkemedelsföretag har bekräftat att en vara kan tillhandahållas och detta sedan förändras inför eller under prisperioden så är företaget skyldigt att anmäla detta till TLV. När TLV får in en sådan anmälan utser myndigheten en ny periodens vara i förpackningsstorleksgruppen. Även apoteken kan anmäla till TLV om de inte kan beställa periodens vara till nästa leveranstillfälle. I de fall TLV får in anmälningar från apotek mejlar TLV en förfrågan om tillgänglighet till berört företag. Företaget ska då bekräfta varans tillgänglighetsstatus till TLV inom angiven tid. Dessutom kan e-Hälsomyndigheten anmäla varor som inte marknadsförs i NPL (nationellt produktregister för läkemedel). Även i dessa fall kontrollerar TLV med företaget för att få besked om varan kan tillhandahållas eller inte.

Om det råder oklarhet ifall en vara är tillgänglig för beställning eller inte kan TLV begära in ett underlag där företagen visar att varan finns för beställning hos partihandeln. I de fall ett företag bekräftat att en vara kan tillhandahållas under hela prisperioden och det sedan visar

sig att de inte kan uppfylla det, beslutar TLV att läkemedlet är otillgängligt. TLV kan då öppna ett ärende om sanktionsavgift mot det företag som marknadsför läkemedlet.

Det förekommer att förpackningsstorleksgrupper saknar utsedd periodens vara inför eller under en försäljningsperiod. Avsaknaden av utsedd periodens vara behöver inte innebära att det är en restnotering. Det kan fortfarande finnas varor tillgängliga på marknaden, men inte i tillräcklig mängd för att företagen ska kunna tillhandahålla dessa till hela marknaden under hela prisperioden.

4.7. Internationella initiativ

Restnoteringar är en fråga som allt mer uppmärksammas på europeisk och global nivå. Ett flertal olika initiativ har tagits av såväl myndigheter som branschorganisationer. Nedan följer en kort beskrivning av några aktuella initiativ och hur frågan om restnoteringar hanteras i Norge respektive Nederländerna.

4.7.1. EMA

EMA anger på sin webbplats att restnoteringar inom EU i de flesta fall hanteras av de nationella myndigheterna, men att EMA i vissa fall kan bli involverat, t.ex. då en restnotering är förknippad med säkerhetsproblem som rör flera medlemsländer. EMA anger att arbete pågår hos europeiska regulatoriska myndigheter för att minimera påverkan av restnoteringar genom att:

- Samarbeta med läkemedelsföretag för att lösa tillverknings- och distributionsfrågor.
- Dela information med internationella partners om alternativa försörjningskällor.
- Söka information från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal om hur restnoteringar påverkar, för att stödja beslutsfattande.
- Vidta åtgärder för att tillåta att alternativa läkemedel eller leverantörer används.

Under de senaste åren har EMA initierat en rad aktiviteter rörande restnoteringar. Detta arbete kan sägas ha inletts med att EMA år 2012 i syfte att förse europeiska unionens patienter med kontinuerlig tillgång till läkemedel publicerade ett s.k. reflection paper⁸. I dokumentet konstaterar EMA att EU-regelverket kräver obligatorisk föransmälan från innehavaren av försäljningstillståndet vid avbrott i läkemedelsförsörjning i fall av permanent eller temporärt uppehåll och för tillverkare i fall av defekt som kan leda till begränsat tillhandahållande. Bland åtgärderna som beskrivs i en implementeringsplan anges bland annat framtagande av

⁸

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2013/10/event_detail_000796.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3

standard för hantering av rapporter om restnoteringar då en EU-samordning behövs, utveckling av internationell samverkan och framtagande av ett s.k. concept paper om proaktiv riskhantering för tillverkare och försäljningstillståndsinnehavare.

Hösten 2013 arrangerade EMA en workshop om restnoteringar⁹ orsakade av tillverknings- och kvalitetsproblem, med deltagande från såväl myndigheter som industri. Rubriken var "Utveckling av ett proaktivt förhållningssätt för att förebygga" (Developing a proactive approach to prevention) och läkemedelsföretagen uppmanades att ta fram förslag för ett bättre förebyggande arbete.

Ett industrisamverkansprojekt bestående av tre "task forces" bildades och har levererat följande planer:

1. Risk based approach for the prevention and management of drug shortages (PDA);
2. Drug shortages prevention plan - Quality System perspective (ISPE)
3. Industry communication principles to the authorities (AESGP/EFPIA/EGA/PPTA)

EMA låter numera på sin webbplats publicera en katalog med information om restnoteringar för humana läkemedel som berör eller befaras beröra fler än ett medlemsland inom EU¹⁰. EMA har bedömt dessa restnoteringar och ger rekommendationer till patienter och hälso- och sjukvårdspersonal. För att rapportera potentiella restnoteringar som beror på problem med GMP eller kvalitet uppmanas företag att skicka e-post till qdefect@ema.europa.eu. I praktiken är det framför allt läkemedel som godkänts via den centrala proceduren, dvs. är godkända av EU-kommissionen för hela EU, som anmäls och publiceras här. EMA har även tagit fram ett antal dokument riktade i första hand till myndigheterna som ska delta i koordinering av gemensamma aktiviteter kring restnoteringar.

EMA arbetar vidare med hur olika åtgärder kan vidtas, t.ex. i form av ändrade riktlinjer m.m. Arbeta för att minska restnoteringar och deras konsekvenser pågår även i olika arbetsgrupper, t.ex. IWP (Inspectors Working Party). Vidare planeras för genomförande av en workshop i oktober 2015 för att med berörda aktörer gå igenom vilka åtgärder som har genomförts hos det olika berörda.

Det kan förväntas att EMA fortsatt kommer att agera i frågor om restnoteringar, särskilt som frågan om tillgång och leveranser av läkemedel tas upp som ett strategiskt mål i dokumentet

9

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2013/10/event_detail_000796.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3

10

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000376.jsp&mid=WC0b01ac058074f178

EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020¹¹ vilket under våren 2015 är utsänt för publik konsultation.

4.7.2. Hantering av restnoteringar i Norge

Läkemedelsverket har inom ramen för detta uppdrag haft kontakt med den norska läkemedelsmyndigheten (Statens Legemiddelverk) i syfte att studera hur restnoteringar hanteras där. I Norge är restnoteringar anmälningspliktiga enligt Legemiddelverkets föreskrifter och med hänvisning till EU-direktiven. Anmälan till myndigheten ska skickas senast två månader före förväntat avbrott i tillhandahållandet av ett läkemedel, eller så snart som möjligt.

Försäljningstillståndsinnehavaren förväntas fylla i ett elektroniskt formulär med information om läkemedlet, orsaken till avbrottet samt en värdering av konsekvenser, och skicka in det via e-post. Legemiddelverket publicerar restnoteringar i en sammanställd översikt, tillsammans med avregistreringar, på sin webbplats¹². Alla anmälda restnoteringar publiceras inte, t.ex. kortvariga restnoteringar (de som förväntas pågå mindre än fyra veckor) eller fall där det finns andra förpackningsstorlekar tillgängliga. Restnoteringar för generika och receptfria läkemedel publiceras dock i listan. Här ges också råd till hälso- och sjukvårdspersonal och apotek kring hur restnoteringen kan hanteras, t.ex. med alternativa produkter. Vissa restnoteringar publiceras även som enskilda nyheter.

Legemiddelverket uppdaterar listan med information om att läkemedlet åter är tillgängligt i den mån de får in de uppgifterna från MAH. De efterfrågar däremot inte den informationen aktivt. Det finns möjlighet att abonnera på översikten och därigenom få ett meddelande via e-post när den uppdateras.

4.7.3. Hantering av restnoteringar i Nederländerna

I Nederländerna är läkemedelsföretagen skyldiga att anmäla restnoteringar till läkemedelsmyndigheten (CBG-MEB)¹³. Läkemedelsmyndigheten föreslog år 2013 en modell för analys av vilka konsekvenser en restnotering på läkemedel kan ha, baserat på tänkbara konsekvenser för patienter med olika karakteristika, population och berört läkemedel. Baserat på detta analyseras tänkbara konsekvenser av bristen, och av ett byte till alternativ läkemedelsprodukt. Bristens konsekvenser klassificeras som små, medelstora eller svåra.

¹¹

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000292.jsp&mid=WC0b01ac05800293a4

¹²

www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/Legemiddelangel_og_avregistreringer/Sider/default.asp

¹³

www.cbg-meb.nl/CBG/en/human-medicines/medicinal+products/What_is_the_legal_framework_regarding_shortages/default.htm

Utifrån denna bedömning kan läkemedelsmyndigheten fatta beslut om huruvida åtgärder behöver vidtas, och i så fall vilka. CBG-MEB anger på sin webbplats att de i samverkan med andra myndigheter nationellt och på europeisk nivå arbetar med att hantera frågan om restnoteringar¹⁴.

5. Kartläggning av restnoteringar samt analys av orsakerna

Som en del i regeringsuppdraget har Läkemedelsverket genomfört insamling av information kring restnoteringar som inkommit till Läkemedelsverket. Till stöd för informationsinhämtningen har en särskild blankett använts (bilaga 1). Denna insamling har genomförts i två delar.

I den första delen har en *retrospektiv* genomgång genomförts av företagens anmälningar om restnoteringar och som redan fanns i Läkemedelsverkets diarium. Den genomgången omfattar anmälningar som inkommit till myndigheten från och med den 1 januari 2012 till och med den 30 juli 2013. Sammanställning av data har gjorts av Läkemedelsverket ur uppgifter som finns i ärendena, med hjälp av ovan nämnda blankett. Företagen har inte tillfrågats om kompletterande information i den retrospektiva genomgången.

I den andra delen har en strukturerad *prospektiv* insamling av information om anmälda restnoteringar genomförts genom att innehavaren av godkännandet för försäljning för det aktuella läkemedlet svarat på frågorna i blanketten. Insamlingen skedde från den 31 juli 2013 till den 28 februari 2015.

Den totala insamlingen under tidsperioden 1 januari 2012 till 28 februari 2015 har resulterat i 185 blanketter. Den första delen där insamlingen gjordes retrospektivt ur diariet resulterade i 97 blankettsvar. Den prospektiva insamlingen resulterade i 88 blankettsvar. Analyserade uppgifter från den retrospektiva delen under perioden 1 januari 2012 till 31 oktober 2013 samt de 12 första prospektiva blankettsvaren är även redovisade i Läkemedelsverkets rapport avseende restnoteringar (2013-12-18)¹⁵.

¹⁴ [www.cbg-meb.nl/CBG/en/human-](http://www.cbg-meb.nl/CBG/en/human-medicines/medicinal+products/How+does+the+MEB+deal+with+medicine+shortages/default.htm)

[medicines/medicinal+products/How does the MEB deal with medicine shortages/default.htm](http://www.cbg-meb.nl/CBG/en/human-medicines/medicinal+products/How+does+the+MEB+deal+with+medicine+shortages/default.htm)

¹⁵ <https://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/Nyheter-2013/Utreddning-om-restnoteringar-overlamnad-till-regeringen/>

5.1. Inkomna anmälningar om restnotering fördelade över tid

	2012	2013	2014	2015
Januari	2	3	0	9
Februari	6	5	2	8
Mars	1	8	0	*
April	7	6	0	
Maj	7	10	1	
Juni	5	8	2	
Juli	2	3	7	
Augusti	5	3	9	
September	2	6	6	
Oktober	4	2	11	
November	4	0	12	
December	10	0	9	
Totalt	55	54	59	17*

**Endast rapporter inkomna till och med utgången av februari 2015 har analyserats i denna rapport.*

Restnoteringarnas fördelning över tid anges i tabellen ovan. Datum då restnoteringen anmälades till LV har använts för indelning. Detta beror på att datum när restnoteringen inträffade inte är angivet tillräckligt noggrant och ofta saknas. Under den undersökta tidsperioden har antalet anmälda restnoteringar per år varit relativt lika och varierande mellan 54 och 59 restnoteringar årligen. Antalet restnoteringar per månad varierar mellan inga anmälda och 12 anmälda.

5.2. Fördelning på orsaker till restnoteringar

I Läkemedelsverkets blankett för information om restnoteringar (se bilaga 1) ska företagen ange orsak till leveransstörningen/restnoteringen. Nedan ges en sammanställning av de orsaker som angetts.

Orsak	Retrospektiv	Prospektiv 1:a	Prospektiv 2:a	Totalt 1 jan 2012 – 28 feb 2015	Procentuell fördelning
Kvalitetsdefekter	30	4	8	42	23
Brist på aktiv substans	4	1	10	15	8
Ändring i produktionsprocessen	5	0	3	8	4
Felbedömning i produktionsplaneringen	10	1	6	17	9
Transportskador	1	0	0	1	1

Oväntat stor efterfrågan	15	2	24	41	22
Planerad indragning på svenska marknaden	0	0	0	0	0
Övrigt	32	4	25	61	33
Totalt	97	12	76	185	100

Några exempel på de orsaker som företagen i fritext uppgett som skäl till leveransstörningen/restnoteringen är:

Kvalitetsdefekter

- Tekniskt problem relaterat till packningsprocessen av vaccinet.
- Kvalitetsproblem av de sista batcherna från nuvarande fabrik innan flytt till ny fabrik.
- Problem upptäckt under produktion. Uppfyller ej specifikation (är viss osäkerhet med levande vaccin).
- Indragning av batch. Risk för felaktiga sprutnålar.
- Ja, utredning pågår kring haltproblem. Flera batcher berörda.
- Det har inte kunnat uteslutas att produkten innehåller spår av järnoxid. Produkten har dragits in.
- Avvikelse i produktens stabilitetsprofil (indragning genomfördes för vissa satser) och restnoteringen härrör från detta.
- Under de senaste veckorna har vår tillverkare inte kunnat frisläppa och distribuera produkten p.g.a. icke godkänd biodistributionstest vid tillverkningen. En projektgrupp är tillsatt och för närvarande pågår utredning. Projektgruppen beräknar kunna identifiera orsaken till avvikelsen under de kommande veckorna.
- Närvaro av en förorening i startmaterialet som används i syntesen av den aktiva substansen.

Brist på aktiv substans (API)

- Kvalitetsdefekt (fel partikelstorlek) hos vissa batcher av aktiv substans.
- Företaget har under en tid haft tillverkningsproblem av aktiv substans vilket gjort att tillgången på slutlig produkt begränsats. Dock är lagernivåerna starkt påverkade och företaget ser nu över hur man ska kunna möta efterfrågan globalt.
- Ja, befintlig godkänd leverantör har upphört med leveranser. En ny API-tillverkare identifierades och variation är inskickad, men den nya API-leverantören har inte kunnat leverera godkänd vara samt har inte skickat in slutna delen på DMFen. En annan API-leverantör har nu identifierats och prover har beställts hem. Variation kommer att skickas in.
- Ja, leveransproblem av API.

- Ja. På grund av råvarubrist vid tillverkning så stannade produktionen.
- Genom kontraktstillverkaren har företaget fått kännedom om att det inte finns API tillgänglig från substansstillverkaren. Ingen ny API-tillverkare har kunnat identifieras och därmed saknas API för fortsatt tillverkning.
- Avbrottet i försörjning beror ursprungligen på laboratorieutredning hos tillverkaren av aktiv substans.

Ändring i produktionsprocessen

- Tillverkningen av ett antal produkter flyttades från fabrik A till en extern tillverkare. På grund av förseningar i införandet av en tredje produktionslina har den nya tillverkaren inte haft tillräcklig kapacitet.
- En variationsansökan för att registrera en alternativ tillverkare av aktiv substans måste skickas in till LV för godkännande.

Felbedömning i produktionsplaneringen

- Försenad leverans från tillverkaren (2 st).
- Miss i produktionsplaneringen hos tillverkaren.
- Produktion sker sällan, vilket gör produktionsplaneringen svår. Detta i kombination med oväntat stor efterfrågan orsakar denna rest.
- Försenad leverans från tillverkaren p.g.a. brist på API.

Transportskador

- Produkt frös under transport.

Oväntat stor efterfrågan

- Större försäljning än prognosticerat. Normalt jämn försörjning, men p.g.a. att den andra produkten som finns på marknaden har ojämn distribution under 2013 har försäljningen av produkten varit större.
- Ett dosapotek köpte oväntat upp en stor mängd av lagret trots att det finns storpack tillgängligt (1000 tabletter i burk).
- Parallellimportörer har plötsligt tappat leveransförmåga. Originaltillverkaren har i normalfallet endast 10 % av marknaden varför plötslig efterfrågeökning gör att de hamnar i rest.
- Vi jobbar ej aktivt med denna produkt men blev månadens vara då vi plötsligt hade lägst pris.
- Ja, p.g.a. att produkt från annan leverantör är restnoterad sedan en längre tid. Företagets prognos var gjord efter information om att produkt från annan leverantör åter skulle finnas tillgänglig i maj.
- Stor åtgång med anledning av tidigare restorder.

- Ja, annan produkt i rest.
- Beroende på överförsäljning på den tyska marknaden.
- Kraftigt ökad försäljning p.g.a. att annan motsvarande produkt haft restnotering under en period.
- Orsaken till denna restnotering är oväntad stor efterfrågan då annat företag restnoterar denna förpackningsstorlek.
- P.g.a. restsituation hos andra leverantörer har försäljningen varit extremt och onormalt hög de senaste månaderna.
- För närvarande tillhandahåller inte parallellimportörerna produkten och p.g.a. detta har företagets lager tagit slut i förtid.
- Högre efterfrågan än prognosticerat i kombination med höga fluktuationer på den nordiska marknaden har lett till restnoteringar av svensk förpackning.
- Som en konsekvens av ökad efterfrågan från svenska marknaden har tillfällig brist på vaccinet uppstått.

Övrigt

- Kontraktstillverkare blivit försenad med metodutveckling och validering av ny haltmetod.
- Produkten återkallad p.g.a. misstanke om mikrobiell kontamination av sukros.
- Flera nivåer av orsak. Produkten är svår att prognosticera, liten och ojämn användning. Tidigare restnotering på annan beredningsform kan ha påverkat förbrukningen.
- Befintlig fabrik har kapacitetsproblem. Restnoterad produkt tillverkas på samma fyllningslinje som ett läkemedel som används för att behandla ett livshotande tillstånd. Detta läkemedel har fått en ökad global efterfrågan.
- Fördröjning av restresultat vid QC-kontroll.
- Underleverantör av hjälpämne slutade tidigare i år sin tillverkning. Produktionen har inte hunnit ikapp det glapp i leverans som uppstod.
- Personalen på fabriken strejkar, produktionskapaciteten är tillfälligt lägre.
- Problem med media fill batch som fallerade. Den restnoterade produkten fylldes på samma produktionslinje som frystorkade produkter men var ej syftet för valideringen.
- Produktionen av produkten har av vår externa tillverkare avslutats på grund av för liten och sjunkande försäljningsvolym.
- Försenad leverans från tillverkare p.g.a. leveransproblem med ingående material för tillverkningen.
- Fabrikens produktionskapacitet klarar inte av att möta den globalt mycket höga efterfrågan på de två vaccinerna och det finns nu endast en begränsad mängd acellulär pertussisbulk att tillgå. Till följd av denna produktionsbegränsning uppstår nu en brist av ovan nämnda vacciner på den svenska marknaden.

- Tillverkningsteknisk utredning.
- Enligt plan skulle tillverkaren ha frisläppt ny batch innan de stängde för semester i augusti, men så skedde inte på grund av tidsbrist.
- Produktionstekniskt problem.
- Företaget har för tillfället en minskad tillverkningskapacitet för hepatit A-bulk. Begränsningarna är resultatet av ett oväntat utrustningsfel i den fabrik som tillverkar hepatit A-bulk och på grund av detta är produktionen försenad.
- Planerad fabriksflytt som blivit kraftigt försenad.
- Byte av MAH.
- Avvikelser vid rutintestningen av pertussis-komponenten i vaccinet hos tillverkaren har medfört att tiden från produktion till frisläppande på marknaden av produktionsbatcher har ökat signifikant och förseningar i leveranserna har uppstått.
- Förseningar i försörjningskedjan. Förseningarna härrör från att få batchprotokoll finaliserade i tid, en förutsättning för att få produktbatcher frisläppta för försäljning.
- Produktionsflytt, felbedömning gällande ledtider på nytt artwork.
- Kapacitetsproblem hos tillverkaren.
- Installation och validering av ny testutrustning för analys inför frisläppande.
- Tillverkaren har erfart avvikelse med avseende på mikrobiologiskt skick för den råvara som ska användas för tillverkning av produkten.

5.3. Fördelning på ATC-koder

Nedan beskrivs för vilka ATC-koder¹⁶ information om leveransstörningen/restnoteringen inkommit till Läkemedelsverket.

ATC-kod	ATC-kod i klartext	Antal rapporterade restnoteringar	Antal enskilda händelser
J01	Antibakteriella medel för systemiskt bruk	17	13
S01	Medel vid ögonsjukdomar	16	8
J07	Vacciner	12	11
C01	Medel vid hjärtsjukdomar	11	9
J05	Virushämmande medel för systemiskt bruk	9	6
R06	Antihistaminer för systemiskt bruk	9	4
G03	Könshormoner	8	7
N03	Antiepileptika	8	5
N05	Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel	8	5

¹⁶ Anatomic Therapeutic Chemical classification system

H01	Hypofys- och hypotalamushormoner	5	4
L01	Cytostatiska/cytotoxiska medel	5	4
N06	Psykoanaleptika	5	4
A07	Antidiarroika, intestinala antiinflammatoriska och antiinfektiva medel	4	4
G04	Urologiska medel	4	4
L03	Immunstimulerande medel	5	3
N01	Anestetika	4	3
A08	Antiobesitasmedel, exkl. dietprodukter	3	1
A10	Diabetesmedel	3	2
C10	Medel som påverkar serumlipidnivåerna	3	2
R05	Medel mot hosta och förkylning	3	1
A03	Medel vid funktionella magtarmsymtom	2	2
A09	Digestionsmedel, inkl. enzymer	2	2
B03	Medel vid anemier	2	1
C03	Diuretika	2	2
D06	Antibiotika och kemoterapeutika för utvärtes bruk	2	1
D11	Övriga dermatologiska medel	2	2
H02	Kortikosteroider för systemiskt bruk	2	2
L02	Endokrinterapi	2	2
L04	Immunosuppressiva medel	2	2
N02	Analgetika	2	2
QI02	Immunologiska medel för bovidae (veterinär)	2	1
V10	Terapeutiska radiofarmaka	2	1

De 185 blanketterna med restnoteringar kunde grupperas i 139 enskilda händelser. En händelse innefattar då restnoteringar som bedöms ha samma orsak, till exempel att en restnotering av två eller flera styrkor uppkommer på grund av samma kvalitetsproblem i tillverkningen eller att en restnotering återkommer. Av de 185 restnoteringarna avser 75 injektabilia, d.v.s. sterila läkemedel som är avsedda att administreras genom injektion eller infusion. Av de insamlade restnoteringarna gäller endast ett ärende en veterinärläkemedel.

Av den information som inkommit till Läkemedelsverket under den studerade tidsperioden har följande läkemedelsgrupper haft flest restnoteringar: Antibakteriella medel för systemiskt bruk (J01), Vacciner (J07), Medel vid hjärtsjukdomar (C01) samt Medel vid ögonsjukdomar (S01).

5.4. Särskilt om rekvisitionsläkemedel

5.4.1. Restnoteringar i Västra Götalandsregionen

För detta uppdrags räkning har Läkemedelsverket från Västra Götalandsregionen (VGR) fått ta del av antal restnoteringar för s.k. rekvisitionsläkemedel för veckorna 28 till 37 (7 juli 2014 till 14 september 2014). Sammanställningen av restnoteringar gäller det sortiment som Västra Götalandsregionen definierar som förstahandsval. Det definierade sortimentet består av ca 3 000 artikelnummer, varav ca 900 är upphandlade.

Antal restnoteringar av rekvisitionsläkemedel för VGR per vecka fördelat på ATC-kod

ATC-kod	ATC-kod i klartext	v. 28	v. 29	v. 30	v. 31	v. 32	v. 33	v. 34	v. 35	v. 36	v. 37
A01	Medel vid mun- och tandsjukdomar	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1
A02	Medel vid syrelaterade symtom	1	1	1	3	2	2	2	1	1	1
A03	Medel vid funktionella mag-tarmsymtom	3	3	3	4	4	3	3	3	2	2
A04	Antiemetika	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-
A06	Medel vid förstoppning	4	4	4	3	3	3	2	2	2	3
A10	Diabetesmedel	1	1	2	2	2	2	2	3	1	1
A11	Vitaminer	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-
B01	Antikoagulantia	-	1	3	1	1	1	-	-	-	-
B05	Blodersättning och infusionsvätskor	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
C01	Medel vid hjärtsjukdomar	5	6	6	6	5	5	4	4	4	4
C03	Diuretika	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1
C04	Perifera vasodilatorer	-	-	1	1	1	1	1	1	1	-
C08	Kalciumantagonister	-	-	1	1	1	1	1	1	-	-
C09	Medel som påverkare renin-angiotensinsystemet	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
C10	Medel som påverkar serumlipidnivåerna	1	1	1	2	1	1	1	2	2	3
D05	Medel vid psoriasis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
D07	Kortikosteroider för utvärtes bruk	2	2	3	3	3	3	6	6	7	7
G03	Könshormoner	3	3	2	2	1	1	1	2	1	1
G04	Urologiska medel	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
H01	Hypofys- och hypotalamushormoner	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
H02	Kortikosteroider för systemiskt bruk	3	2	2	1	2	1	1	1	2	1
H03	Tyroideabehandling	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-

J01	Antibakteriella medel för systemiskt bruk	5	5	5	5	5	6	4	5	5	5
J02	Antimykotika för systemiskt bruk	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2
J04	Medel mot mykobakterier	2	2	2	2	2	2	2	1	-	-
J05	Virushämmande medel för systemiskt bruk	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
J06	Immunsera och immunglobuliner	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
J07	Vacciner	2	3	3	4	3	3	3	3	3	3
L01	Cytostatiska/cytotoxiska medel	1	1	1	1	1	2	2	2	-	-
L02	Endokrinterapi	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
L03	Immunstimulerande medel	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
L04	Immunsuppressiva medel	5	5	4	3	4	4	4	4	3	3
M01	Antiinflammatoriska och antireumatiska medel	5	5	5	5	3	2	2	3	4	3
M05	Medel för behandling av skelettsjukdomar	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
N01	Anestetika	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2
N03	Antiepileptika	1	1	-	-	1	2	3	1	1	1
N05	Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel	4	5	6	5	4	4	3	4	5	8
N06	Psykoanaleptika	6	6	6	6	6	7	8	9	8	8
N07	Övriga medel med verkan på nervsystemet	4	3	3	3	4	4	3	3	3	4
R01	Medel vid nässjukdomar	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
R03	Medel vid obstruktiva lungsjukdomar	4	4	3	4	4	4	4	4	5	5
R05	Medel mot hosta och förkylning	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
R06	Antihistaminer för systemiskt bruk	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
S01	Medel vid ögonsjukdomar	1	2	4	4	3	3	2	2	2	2
S03	Medel vid ögon- och öronsjukdomar	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
V01	Allergener	1	1	2	1	1	1	2	1	2	1
V03	Medel vid förgiftningar, överdoseringar m.m.	4	4	3	4	4	4	4	4	3	4
V04	Diagnostiska medel	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

V07	Tekniska hjälpmedel	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
-----	---------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Antalet restnoteringar per vecka är ca 100 st. Av dessa är ca 40 % injektabilia (d.v.s. läkemedel som är avsedda att injiceras). Läkemedelsgrupper med många restnoteringar är bl. a. C01 Medel vid hjärtsjukdomar, D07 Kortikosteroider för utvärtes bruk, J01 Antibakteriella medel för systemiskt bruk, J07 Vacciner, N05 Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel samt N06Psykoanaleptika.

5.4.2. Restnoteringar i Landstinget i Jönköpings län

Från Sjukhusapoteket, Landstinget i Jönköpings län, har Läkemedelsverket 2014-11-03 erhållit information om restnoteringar gällande s.k. rekvisitionsläkemedel. Sjukhusapoteket har sedan cirka ett år tillbaka bevakat och dokumenterat restnoteringar som berört dem. Det har gällt både de läkemedel som är upphandlade och de som inte är det. De läkemedel Sjukhusapoteket mest har uppmärksamhet på när det gäller restnoteringar är landstingets upphandlade läkemedel samt läkemedel där det inte finns generika i samma styrka eller där det inte finns några generika alls. Nedan återges Sjukhusapotekets rapport om frekvens och duration av restnoteringar samt Sjukhusapotekets analys.

Substansnamn och styrka	Kan utbyte ske inom samma styrka?	Kan byte ske till annan styrka eller förpackning?	Antal restperioder senaste året	Ungefärlig duration av restperioden
ATC-kod J01, Antibakteriella medel för systemiskt bruk				
klindamycin 150mg/ml 10x2ml	Ja	Ja	Tre	Ca 4 veckor varje gång
ampicillin 10x1g	Nej	Nej, båda styrkorna av ampicillin var restade	En	Ca 3 månader
ampicillin 10x2g	Nej	Under 3 månader fanns inget alternativ, därefter blev 1g tillgängligt	En	Ca 4 månader
meropenem 10x500mg	Ja	Ja	En	Ca 3 månader
imipenem+cilastatin 10x500mg/500mg	Ja	Ja	En	Ca 5 dagar
vankomycin 1x1g	Ja	Ja	En	Ca 1 vecka
ATC-kod C01, Medel vid hjärtsjukdomar				
adrenalin 0,1mg/ml 1x10ml förfylld spruta (licens)	Ja	Ja, ampuller har funnits tillgängliga	En	5 månader

amiodaron 50mg/ml 10x3ml	Ja	Ja i samma styrka men annan förpackningsstorlek	Två	1 månad respektive 6 månader
glyceryltrinitrat 1mg/ml 1x50ml	Nej	Ja, glyceryltrinitrat 5mg/ml 1x5ml	En	Ca 3 veckor
ATC-kod N01, Anestetika				
alfentanil 0,5mg/ml 5x2ml	Ja	Ja, samma styrka i 5x10ml fanns tillgängligt	En	2 veckor
propofol 10mg/ml 5x20ml, 10x50ml, 10x100ml	Ja	Ja	En	Ca 2 månader
propofol 20mg/ml 10x50ml	Ja	Ja	En	Ca 2 månader
ATC-kod H02, Kortikosteroider för systemiskt bruk				
betametason 4mg/ml 5x1ml	Ja	Ja, 1x5ml fanns tillgängligt	En	3 veckor
betametason tablett 0,5mg 30st, 100st	Nej	Nej, båda förpackningsstorlekarna var restnoterade samtidigt	En	30st: ca 3 månader 100st: ca 2 månader
ATC-kod M05, Medel för behandling av skelettsjukdomar				
zoledronsyra 4mg 1x5ml	Ja	Ja	En	Ca 3 veckor
zoledronsyra 5mg 1x100ml	Ja	Ja	En	Ca 1 månad
ATC-kod N02, Analgetika				
ketobemidon 5mg/ml 5x1ml	Nej	Nej	En	Ca 1,5 månad
morfin 10mg/ml 10x1ml	Ja	Ja	En	Ca 1 vecka
ATC-kod N05, Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel				
midazolam 1mg/ml 10x5ml	Ja	Ja	Två	Ca 1,5 månad respektive 3 månader
midazolam 5mg/ml 10x1ml	Ja	Ja	En	Ca 4 månader (pågående)
ATC-kod R06, Antihistaminer för systemiskt bruk				
desloratadin munsönderfallande tablett 5mg 30st och 90st	Ja	Styrkan 2,5mg har funnits tillgänglig.	30st: Två 90st: En	30st: 2 veckor respektive 2 månader 90st: 1 månad
klemastin 1mg/ml 5x2ml	Nej	Nej	En	Ca 2 veckor
ATC-kod S01, Medel vid ögonsjukdomar				

acetazolamid tablett 250mg	Nej	Ja under en kort period fanns licensalternativ	Två	3 månader respektive 2 månader (pågående)
fusidinsyra ögonsalva 1%, 12x0,2g, 1x5g	Ja	Vid alla tillfällen utom det senaste har endast 12x0,2g varit restnoterad	Fyra	2 månader, 2 veckor, 1 vecka samt pågående
ATC-kod A03, Medel vid funktionella mag-tarmsymtom				
glykopyrron 0,2mg/ml 10x1ml	Nej	Nej	Två	Ca 2 veckor resp ca 2 månader
ATC-kod A04, Antiemetika				
ondansetron 2mg/ml 5x2ml	Ja	Ja	Två	3 månader respektive 2 veckor (pågående)
ATC-kod A06, Medel vid förstoppning				
metylnaltrexonbromid 12mg/0,6 ml, 1x7st, 1x1st	Nej	1x7st fanns tillgänglig en månad längre	En	Ca 4 månader
ATC-kod B05, Blodersättning och infusionsvätskor				
natriumvätekarbonat 50mg/ml 10x100ml	Nej	Nej	En	Ca 1 vecka
ATC-kod G02, Övriga medel för gynekologiskt bruk				
atosiban 7,5mg/ml 1x0,9ml, 1x5ml	Ja	Ja	1x0,9ml: En 1x5ml: Tre	1x0,9ml: 3 månader 1x5ml: 2 månader, 4 månader respektive 2 veckor (hittills)
ATC-kod H01, Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger				
oxytocin nässpray 6,7µg/ml 1x50doser	Nej	Nej	Två	2 veckor respektive 2 månader
ATC-kod J05, Virushämmande medel för systemiskt bruk				
aciclovir 25mg/ml 5x10ml, 5x20ml	Ja	Båda förpackningsstorlekarna har inte varit restnoterade samtidigt	5x10ml: En 5x20ml: En	5x10ml: ca 1 månad 5x20ml: ca 2,5 månader
ATC-kod R05, Medel mot hosta och förkylning				
acetylcystein 200mg/ml 10x10ml	Nej	Nej	En	Ca 1 månad
ATC-kod V08, Kontrastmedel				

bariumsulfat pulver 24x340g (licens)	Nej	Nej	Två	3 månader respektive 2 månader
---	-----	-----	-----	--------------------------------------

Sjukhusapotekets analys

Restnoteringar där inget direkt alternativ finns tillgängligt

Det har varit några restnoteringar där det inte funnits något direkt alternativ att byta till. I vissa fall har ett byte kunnat göras till en annan styrka. Det är inte alltid en självklarhet att byta styrka på ett läkemedel om vårdpersonalen är van vid att endast en styrka används. Exempel på detta är restnoteringen på nitroglycerin 1mg/ml.

Det har också varit situationer då inte heller andra styrkor finns tillgängliga. I sådana fall samarbetar Sjukhusapoteket med kliniskt verksamma apotekare och förskrivande läkare. Sjukhusapoteket kontrollerar om det finns tillgängliga licensalternativ, och leveranstid och pris för dessa. Kliniskt verksamma apotekare diskuterar med förskrivande läkare om alternativ behandling finns. När ett beslut fattas informeras personal på sjukhusapoteket samt berörd vårdpersonal.

Ökar antalet restnoteringar över tid?

Landstinget i Jönköpings län har under endast ett år haft särskild bevakning på restnoteringar och dokumenterat aktuella restnoteringar. Det är därför svårt att säga om antalet rester ökar över tid. Det Landstinget i Jönköpings län kan se är att vissa läkemedel oftare blir restnoterade än andra. Det gäller exempelvis läkemedel innehållande betametason, glykopyrron, acetazolamid tablett och fusidinsyra (i form av ögonsalva).

5.5. Slutsatser utifrån de inkomna rapporterna

Vid genomgång av de 185 rapporter som kommit in till Läkemedelsverket under de 38 studerade månaderna kan konstateras att Läkemedelsverket har fått in rapporter endast om en begränsad del av de restnoteringar som förelegat i Sverige under den aktuella tidsperioden. Detta kan t.ex. illustreras av att det för ett flertal läkemedel anges att restnoteringen beror på oväntat stor efterfrågan till följd av att ett läkemedel som tillhandahålls av ett annat läkemedelsföretag har restnoterats. Läkemedelsverket har dock i vissa fall inte fått någon anmälan om restnotering från det andra läkemedelsföretaget. Av de läkemedel som Västra Götalandsregionen och Jönköpings läns landsting redovisat som restnoterade är det många som inte har rapporterats till Läkemedelsverket. Det föreligger således en underrapportering från läkemedelsföretagen till Läkemedelsverket angående restnoteringar. I sammanhanget bör dock noteras att Läkemedelsverket inte aktivt krävt att alla restnoteringar ska meddelas Läkemedelsverket utan att branschpraxis har varit att informera om kritiska eller unika restnoteringar.

I underlaget som analyserats uppges orsakerna till restnoteringar huvudsakligen bero på kvalitetsdefekter, 23 %, oväntat stor efterfrågan, 22 %, och övriga orsaker, 33 %. De skäl som har angivits under övrigt har i många fall av de rapporterande företagen angivits som produktionstekniska problem. Varje restnotering är i sig en enskild händelse och sammanställningen ger endast ögonblicksbild över de problem som uppstått under den aktuella tidsperioden och vilka läkemedel det berört. Några generella prospektiva slutsatser är inte möjliga att dra utifrån detta material.

Att läkemedel med ATC-kod J01 så pass frekvent rapporteras vara restnoterade är bekymmersamt då bristande tillgång till relevanta antibiotika kan förvärra resistensproblematik. Vidare används läkemedel med denna ATC-kod ofta för smittskyddsändamål då dessa läkemedel behövs för att skydda andra från smitta.

Antalet godkända vacciner för humant bruk med ATC-kod J07 är 118 stycken i Sverige. Att antalet rapporterade restnoteringar är så många som 12 i denna grupp tyder på att läkemedelsgruppen har särskilda utmaningar avseende tillhandahållande på den svenska marknaden. Arbete med försörjning av den svenska marknadens behov av dessa läkemedel samt hantering av uppkomna restnoteringar bör prioriteras av samtliga som är involverade i frågor rörande vaccinering.

6. Hur kan information om restnoteringar på ett mer systematiskt sätt göras tillgänglig?

I uppdraget ingår att göra en djupare analys av hur information om såväl risk för restnoteringar samt redan uppkomna restnoteringar kan anmälas och sedan göras tillgänglig. I denna analys ska även ingå att utreda ansvarsfördelningen mellan ansvariga myndigheter och branschorganisationer. Möjliga tekniska lösningar ska utredas och även om kopplingar till andra system krävs, såsom öppenvårdens expedieringssystem samt informationen i VARA-registret.

6.1. Vilka aktörer har ansvar för information om läkemedel?

Läkemedelsverket kan konstatera att en rad aktörer hanterar information om läkemedel i olika former. Ingen aktör tillhandahåller dock i nuläget sammanställd information om restnoteringar. Nedan beskrivs kortfattat några aktörer och deras ansvar. I bilaga 2 finns ytterligare information om de olika systemen och deras kopplingar till varandra.

Läkemedelsverket ansvarar för en förteckning över godkända läkemedel och beviljade licensläkemedel och håller i nuläget varuregistret det nationella produktregistret (NPL). Vidare tillhandahåller Läkemedelsverket information till bl.a. allmänheten via tjänsten Sök Läkemedelsfakta som är tillgänglig på myndighetens webbplats.

TLV hanterar uppgifter om utbytbarhet och priser för läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna.

e-hälsomyndigheten ansvarar för en rad databaser, register och tjänster som används av vården och apoteken. I detta sammanhang bör särskilt varuregistret VARA nämnas. E-hälsomyndigheten kommer enligt regeringsbeslut att ta över produktregistreregistret NPL från Läkemedelsverket.

LIF håller idag tjänsten FASS som är en sammanställning av läkemedelsfakta från läkemedelsindustrin till olika förskrivare av läkemedel, främst läkare, och apotekspersonal.

Sveriges apoteksförening tillhandahåller ingen information om läkemedel. Föreningen har dock tillsammans med LIF tagit fram lagerstatustjänsten (se avsnitt 4.5.1 ovan).

Framförda önskemål om samordning

Under arbetet med detta uppdrag har flera intressenter påtalat behovet av att någon aktör ansvarar för att hantera och samordna information om hotande restnoteringar, ansvara för anskaffning av alternativa läkemedel och även hantera fördelning eller t.o.m. ransonering av läkemedel inför en befarad restnotering (på så sätt som tidigare gjordes av Apoteket AB). Läkemedelsverket har, med hänsyn till bl.a. den omreglerade apoteksmarknaden, svårt att se möjligheten att utpeka en viss aktör som ska kunna agera operativt när det gäller anskaffning och fördelning av läkemedel ur ett nationellt perspektiv. Varje enskild aktör bör dock så långt som möjligt bidra till att minska konsekvenserna av befarade eller redan uppkomna restnoteringar.

6.2. Rättsliga förutsättningar för att kräva in information om restnoteringar

Inom uppdraget om restnoteringar år 2013 genomförde Läkemedelsverket en analys av de författningsmässiga förutsättningarna för att kräva in information om restnoteringar. Analysen har inom ramen för detta uppdrag fördjupats och Läkemedelsverket kan konstatera att nedanstående förutsättningar föreligger.

6.2.1. En skyldighet att utan dröjsmål meddela Läkemedelsverket om redan uppkommet försäljningsuppehåll

Den som har fått ett humanläkemedel godkänt ska enligt 8 j § läkemedelslagen (1992:859), som är ett genomförande av artikel 123.2-2b i dess lydelse enligt direktiv 2012/26/EU, utan dröjsmål meddela Läkemedelsverket varje åtgärd som har vidtagits för att inte längre tillhandahålla läkemedlet. I meddelandet ska skälen till att åtgärden har vidtagits anges.

Meddelandeskyldigheten enligt denna bestämmelse borde främst avse oplanerade händelser, där information ska lämnas utan dröjsmål när en åtgärd *redan* vidtagits.

6.2.2. En skyldighet att meddela Läkemedelsverket minst två månader i förväg om försäljningen upphör

Enligt bestämmelsen i 8 f § läkemedelslagen (som är ett genomförande av artikel 23a i direktiv 2001/83/EG och artikel 27 a i direktiv 2001/82/EG) ska den som har fått ett läkemedel godkänt minst två månader i förväg meddela Läkemedelsverket om försäljningen av läkemedlet upphör tillfälligt eller permanent på den svenska marknaden. Om det finns särskilda skäl kan meddelandet lämnas senare än två månader i förväg. I vilka fall detta kan accepteras framgår inte av direktivet men ett sådant särskilt skäl skulle kunna vara att "den som fått läkemedlet godkänt inte själv haft tillgång till informationen förrän vid en senare tidpunkt" (se prop. 2012/13:118). Om försäljningen avser ett humanläkemedel ska orsaken till att försäljningen upphör anges i meddelandet. För veterinärmedicinska läkemedel gäller således en skyldighet att meddela ett försäljningsuppehåll men inte orsaken därtill.

Av branschpraxis framgår att läkemedelsföretagen inte tolkar bestämmelsen i 8 f § läkemedelslagen på så sätt att de är skyldiga att anmäla alla försäljningsuppehåll. Enligt branschpraxis anmäler företagen till Läkemedelsverket endast s.k. kritiska försäljningsuppehåll, d.v.s. när det restnoterade läkemedlet inte kan ersättas av annat läkemedel. Övriga försäljningsuppehåll ska företagen enligt branschpraxis informera om direkt till apoteken och vården.

Det huvudsakliga syftet med införandet av 8 f § var att möjliggöra avregistrering av läkemedel som under tre år inte säljs i landet (se prop. 2012/13:118 s. 18-25). Enligt ordalydelsen i 8 f § föreligger dock en skyldighet att meddela Läkemedelsverket även när försäljningen upphör endast tillfälligt och när det gäller ett humanläkemedel ska det i meddelandet anges orsaken till att försäljningen upphör.

Läkemedelsverket har genom en webbenkät som sändes ut i september 2014 till Läkemedelsverkets närmaste motsvarigheter i EU efterfrågat andra EU-länders tolkning av artikel 23a i direktiv 2001/83/EG. I samtliga de 11 länder som inkommit med svar tillämpas meddelandeskyldigheten på alla försäljningsuppehåll. I de flesta länder publiceras information om försäljningsuppehållen. Vidare uppger de flesta myndigheter som besvarat enkäten att meddelandeskyldigheten gäller samtliga läkemedel (t.ex. inklusive generika).

Läkemedelsverket konstaterar att ordalydelsen i 8 f § läkemedelslagen medför en meddelandeskyldighet för samtliga läkemedel vid både tillfälliga och permanenta försäljningsuppehåll och oavsett orsaken till uppehållet. Läkemedelsverket anser därför att

nuvarande reglering i 8 f § läkemedelslagen ger stöd för att kräva in meddelanden för samtliga försäljningsuppehåll.

6.2.3. Anmälningssplikten för periodens vara hos TLV skiljer sig från meddelandeskyldigheten till Läkemedelsverket

Den som marknadsför ett läkemedel som är utbytbar enligt 21 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. och kan tillhandahålla det till hela marknaden under hela den nästkommande prisperioden ska bekräfta detta till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Om den som marknadsför ett läkemedel inte kan tillhandahålla den förpackning som har lägst pris i den omfattning som krävs under en prisperiod, ska denne omedelbart anmäla detta till TLV (se 12 b § TLVFS 2009:4, ändrat och omtryckt genom 2014:10).

Meddelandeskyldigheten enligt TLV:s regelverk skiljer sig från den enligt Läkemedelsverkets regelverk. I TLV:s regelverk har införts en skyldighet att bekräfta att ett läkemedel som är periodens vara kan tillhandahållas till hela marknaden och under hela prisperioden. Motsvarande skyldighet att i förväg bekräfta tillhandahållandet av ett läkemedel saknas i läkemedelslagen. Uppgifter om att ett läkemedel *kan* tillhandahållas har Läkemedelsverket inte heller någon användning av.

Enligt TLV:s regelverk ska den som inte kan tillhandahålla en förpackning *i den omfattning som krävs under en prisperiod* anmäla detta omedelbart. Enligt läkemedelslagen ska redan uppkomna försäljningsuppehåll anmälas utan dröjsmål när läkemedlet *inte längre tillhandahålls*. Tillhandahållandeskyldigheten enligt TLV:s regelverk skiljer sig således från den enligt läkemedelslagen. Till Läkemedelsverket ska anmälan göras när läkemedlet inte tillhandahålls alls medan till TLV ska anmälan göras när läkemedlet inte kan tillhandahållas i den omfattning som krävs.

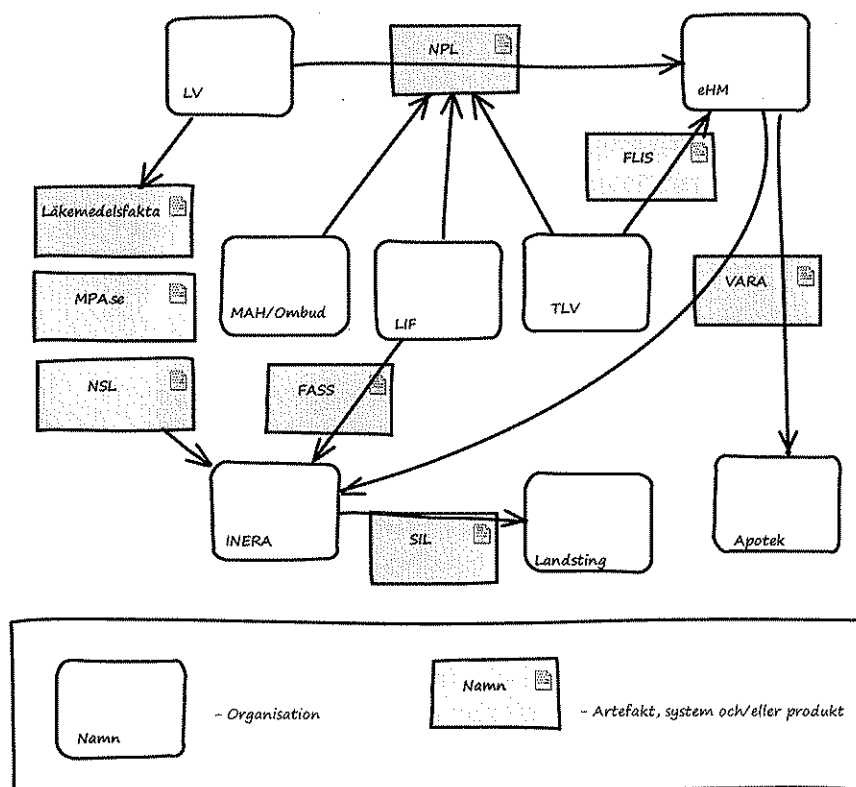
Till Läkemedelsverket ska befarade försäljningsuppehåll anmälas redan två månader i förväg. Motsvarande skyldighet att i förväg anmäla försäljningsuppehåll till TLV saknas. TLV torde inte heller ha någon användning av dessa uppgifter som lämnas i förväg. TLV får istället en bekräftelse på att det läkemedel som är periodens vara kan tillhandahållas strax före en kommande prisperiod.

Regleringen angående vilka situationer som föranleder en anmälningssplikt och också vid vilken tidpunkt anmälan ska göras skiljer sig således åt mellan de två myndigheterna. Meddelandeskyldigheten får anses ha olika bakomliggande syften. TLV använder den information som myndigheten får in för att tillse att det läkemedel som är utvalt till periodens vara finns tillgängligt. Läkemedelsverket använder sin inkomna information för att kartlägga restnoteringar, utreda om bristen kan leda till allvarliga problem för folkhälsan samt vid

behov vidta åtgärder för att lindra konsekvenserna för dem som har behov av läkemedlet. Läkemedelsverket konstaterar att båda meddelandeskyldigheterna behövs då de avser olika situationer och ska ske vid olika tidpunkter. Det är således inte fråga om en dubblerad meddelandeskyldighet.

6.3. Möjliga tekniska lösningar för hantering av restnoteringar

Inom ramen för uppdraget har Läkemedelsverket låtit utreda hur anmälningar av restnoteringar kan hanteras. Som beskrivits ovan är flera aktörer ansvariga för information om läkemedel. Nedan en översiktsbild över dagens informationsflöde mellan system och aktörer som är inblandade i de delar där information om restnoteringar skulle kunna hanteras.



I bilaga 2 till denna rapport beskrivs mera detaljerat de IT-mässiga förutsättningarna för hantering av rapporter och tillgängliggörande av information. Sammanfattningsvis förordar Läkemedelsverket att läkemedelsföretagen förser Läkemedelsverket med information om restnoteringar via ett e-formulär. Den mer exakta utformningen av formuläret bör hanteras vidare genom att en intressentanalys genomförs med berörda aktörer.

E-hälsomyndighetens varuregister VARA används av vården och apoteken. Det finns därmed fördelar med att sprida information om restnoteringar genom VARA. Detta förutsätter dock

utveckling av såväl NPL som av förssystem till VARA (vilket numera kallas för LiiV). Läkemedelsföretagen ser sig idag förhindrade att använda det fält rörande tillgänglighet som finns i NPL på grund av att alla system som används i vården inte uppdaterar sina system tillräckligt ofta. Därför skulle information om ett läkemedels restnotering kunna ligga kvar på obestämd tid i vissa system som används av vården, vilket innebär att läkemedlet inte förskrivs och därmed inte tillhandahålls.

NPL står i begrepp att överföras från Läkemedelsverket till E-hälsomyndigheten. Detta arbete är något fördröjt och innebär i sig en rad utvecklingsinsatser. Läkemedelsverket förordar därför att tillgängliggörande av information om restnoteringar först något senare tillhandahålls via VARA.

Läkemedelsverket förordar som ett första steg att information om anmälda restnoteringar tillhandahålls av Läkemedelsverket i XML-format som aktörerna i sin tur kan nyttja i sina system. Motsvarande information föreslås tillhandahållas i läsbar form på Läkemedelsverkets webbplats så att patienter (eller djurägare) eller den som bistår patienter kan ta del av informationen inför kontakter med förskrivare eller apotek.

6.4. Läkemedelsverkets förslag på hur information om restnoteringar kan anmälas och på ett systematiskt sätt göras tillgängligt

6.4.1. Till vem bör information om restnoteringar anmälas?

Enligt läkemedelslagen ska restnoteringar av MAH anmälas till Läkemedelsverket. De flesta EU-länder tillämpar anmälningsskyldighet till ansvarig myndighet och låter publicera information om försäljningsuppehåll. Läkemedelsverket förordar att anmälningar om restnotering även fortsättningsvis bör ske till Läkemedelsverket. Hantering av företagens anmälningar bör således inte flyttas till någon annan myndighet eller branschförening. Utifrån läkemedelsföretagens anmälningar blir det Läkemedelsverkets ansvar att på lämpligt sätt tillgängliggöra informationen så att de som har behov av den kan ta del av den.

6.4.2. Omfattningen av informationsskyldigheten

Som beskrivs ovan finns sedan tidigare en meddelandeskyldighet för samtliga läkemedel vid både tillfälliga och permanenta försäljningsuppehåll och oavsett orsaken till uppehållet. Läkemedelsverket anser därför att nuvarande reglering i 8 f § läkemedelslagen ger stöd för att kräva in meddelanden för samtliga försäljningsuppehåll. Det faktum att ett flertal andra EU-länder tillämpar meddelandeskyldigheten på alla försäljningsuppehåll och att meddelandeskyldigheten gäller samtliga läkemedel (t.ex. inklusive generika och receptfria läkemedel) styrker Läkemedelsverkets bedömning att nämnda bestämmelse bör tolkas på

detta vis. Detta innebär att alla befarade försäljningsuppehåll av läkemedel såväl sådana för humant som för veterinärt bruk inklusive s.k. rekvisitionsläkemedel, smittskyddsläkemedel och vacciner ska meddelas Läkemedelsverket minst två månader i förväg av läkemedelsföretaget (MAH).

På den svenska marknaden utgör parallellimporterade läkemedel uppemot 20% av marknaden varför Läkemedelsverket utifrån att tillse en god läkemedelsförsörjning på marknaden, anser att de bör inkluderas i skyldigheten att anmäla till Läkemedelsverket. Parallellimportörer är dock inga regelrätta försäljningstillståndsinnehavare (MAH) utan har endast ett tillstånd att sälja ett annat företags läkemedel. En parallellimportör köper läkemedel från ett EU-land, packar vanligtvis om det och säljer det i ett annat EU-land. Det kan således inte ställas exakt samma krav på parallellimportörer som görs på MAH. När det gäller meddelandeskyldigheten finns inget angivet i Läkemedelsverkets föreskrifter och det nämns inte heller i förarbeten. I EMA:s hantering av rapporter av restnoteringar omfattas inte parallellimporterade eller parallelldistribuerade läkemedel.

Läkemedelsverket har under en tid mera strukturerat uppmanat läkemedelsföretagen att frivilligt inkomma med uppgifter om restnoteringar. Detta har framförallt avsett kritiska respektive unika restnoteringar. Läkemedelsverket har därför ingen kännedom om hur många läkemedel som totalt sett har försäljningsuppehåll av olika skäl. Parallellimporterade läkemedel och generiska läkemedel som inte är periodens vara tillhandahålls ibland inte men eftersom andra utbytbara läkemedel är tillgängliga innebär det inte i sig patienterna/djurägarna får sämre tillgång till läkemedelsbehandling. För att få en mer fullständig överblick av alla restnoteringar föreslår Läkemedelsverket att anmälningsplikten inledningsvis ska gälla för alla slags läkemedel. I ett senare skede är det tänkbart att Läkemedelsverket förtydligar för vilka slags läkemedel försäljningsuppehåll särskilt ska meddelas Läkemedelsverket. För parallellimporterade läkemedel är det önskvärt att dessa så långt som möjligt anmäler försäljningsuppehåll till Läkemedelsverket. Förutsättningarna att ställa krav på anmälningar från parallellimportörerna bör utredas vidare.

6.4.3. Hantering av rapporter och tillgängliggörande av information

När en anmälan om försäljningsuppehåll når Läkemedelsverket måste en värdering av informationen göras. En sådan värdering kan handla om huruvida anmälan medför att någon slags tillsynsåtgärd behöver vidtas. Vidare ska en värdering av försäljningsuppehållets konsekvenser göras. Vid okomplicerade restnoteringar krävs dock ingen omfattande utredning innan uppgifter om restnoteringen kan tillgängliggöras.

Förutsatt att Läkemedelsverket får information inför en befarad restnotering finns vissa utmaningar i hanteringen av informationen. Dels behöver Läkemedelsverket viss tid för att hantera det enskilda ärendet (bl.a. för att kontakta MAH för att bekräfta att det är denne som

försett Läkemedelsverket med informationen). Dessutom tillkommer frågan om tillhandahållande av information om en kommande restnotering kan ge upphov till oönskade beteenden som hamstring av det aktuella läkemedlet. Läkemedelsverket bör därför beakta risken för detta i samband med att det avgörs vid vilken tidpunkt information om restnoteringen tillgängliggörs.

I samband med ett försäljningsuppehåll är det vanligt att den av läkemedelsföretaget uppskattade tiden till dess läkemedlet åter är tillgängligt förändras. Det skulle innebära en administrativ börda att återkommande uppdatera information om vid vilken tidpunkt ett läkemedel förväntas vara tillgängligt. Läkemedelsverket föreslår därför att det i den information Läkemedelsverket tillhandahåller inte anges i detalj hur länge restnoteringen uppskattas pågå. Större förändringar i det beräknade försäljningsuppehållet bör dock anmälas till Läkemedelsverket som i sin tur då kan uppdatera information om när läkemedlet åter förväntas finnas till försäljning och vid behov vidta andra åtgärder.

I vissa fall bör Läkemedelsverket även fortsättningsvis informera om möjliga alternativa behandlingar som i brist på det restnoterade läkemedlet kan bli aktuella. Om det uppstår en restsituation för ett vaccin i det allmänna vaccinationsprogrammet, eller ett annat viktigt vaccin, uppstår bör Läkemedelsverket omedelbart samråda med Folkhälsomyndigheten och i förekommande fall Socialstyrelsen, och gemensamt gå ut till vården med information om restsituationen samt rekommendationer om hur vården bör möta den aktuella restnoteringen.

Information om restnoteringar bör tillhandahållas så att berörda kan få tillgång till uppgifter om att restnotering befaras uppstå eller har uppstått. För att Läkemedelsverket snabbt ska kunna tillhandahålla uppgifter om t.ex. skälen till restnoteringen är det önskvärt att Läkemedelsverket kan göra det även utan läkemedelsföretagets uttryckliga samtycke. Informationen i restnoteringsanmälan kan innefatta uppgifter som skyddas av sekretess. Detta kan medföra att Läkemedelsverket förhindras att publicera viss information om restnoteringar vilket kan leda till att tillgängliggörandet av information om restnoteringar inte blir heltäckande. Läkemedelsverkets behöver således kunna lämna ut sådan information utan hinder av offentlighets- och sekretesslagen.

För att bättre kunna tillse att alla läkemedelsföretag uppfyller sin meddelarskyldighet föreslår Läkemedelsverket att en sanktionsavgift införs. Detta i syfte att öka följsamheten till kravet på rapportering (se nedan om förslag till behövlig lagreglering).

Information om anmälda restnoteringar föreslås tillhandahållas av Läkemedelsverket på verkets webbplats i XML-format som vården, apoteken och andra intressenter kan nyttja i sina system. Motsvarande information föreslås tillhandahållas i läsbar form på Läkemedelsverkets webbplats så att patienter (eller djurägare) eller den som bistår patienter kan ta del av informationen inför kontakter med förskrivare eller apotek.

6.4.4. Förslag på behövlig lagreglering

Om tillgängliggörande av information

Information om försäljningsuppehåll innefattar uppgifter om försäljningsplaner och försäljningsstatus. Sådana uppgifter kan utgöra affärs- eller driftsförhållande för vilka sekretess gäller enligt 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400), OSL. Läkemedelsverket skulle behöva göra en sekretessprövning för varje inkommen uppgift om försäljningsuppehåll som verket vill tillgängliggöra. Detta kan leda till att Läkemedelsverket hindras från att publicera vissa meddelanden om försäljningsuppehåll. Läkemedelsverket kan utan särskilt författningsstöd inte på ett systematiskt sätt tillgängliggöra information om försäljningsuppehåll.

Läkemedelsverket föreslår därför att det införs en författningsreglerad skyldighet för Läkemedelsverket att föra en förteckning över försäljningsuppehåll och publicera den. En särskild författningsreglerad tillgängliggörandeskyldighet medför att det blir fråga om ett nödvändigt utlämnande. Enligt 10 kap. 2 § OSL hindrar inte sekretess att en uppgift lämnas till enskild eller till annan myndighet om det är nödvändigt för att den utlämnande myndigheten ska kunna fullgöra sin verksamhet.

En sådan reglering skulle kunna utformas på följande sätt:

X § Läkemedelsverket ska fortlöpande föra och för berörda aktörer göra tillgänglig en förteckning över relevant information om försäljningsuppehåll som har meddelats Läkemedelsverket enligt 8 f § läkemedelslagen.

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

Om tillsynsåtgärder

För att anmälningsskyldigheten ska få önskad effekt bör det finnas sanktionsmöjligheter kopplade till den.

I 12 § läkemedelslagen anges under vilka förutsättningar Läkemedelsverket får besluta att ett godkännande ska återkallas. Ett åsidosättande av meddelandeskyldigheten utgör inte en förutsättning för återkallelse av försäljningstillståndet.

Av 24 § läkemedelslagen följer att Läkemedelsverket har rätt att på begäran få de upplysningar och handlingar som behövs för tillsynen och får meddela de förelägganden och förbud som behövs för att läkemedelslagen eller föreskrifter som har meddelats med stöd av lagen ska efterlevas, samt förena beslut om föreläggande och förbud med vite. Läkemedelsverket har undersökt möjligheten att vitesförelägga de läkemedelsföretag som inte

uppfyller sin meddelandeskyldighet. Läkemedelsverket kan konstatera att det är svårt att formulera ett föreläggande som blir verkningsfullt. Läkemedelsverket skulle kunna förelägga ett företag att vid vite i framtida situationer anmäla restnoteringar inom föreskriven tid. Giltighetstiden på ett sådant föreläggande är emellertid begränsad och det kan även ifrågasättas om ett föreläggande kan utformas på detta sätt. Läkemedelsverket anser därför att ett föreläggande i detta fall inte är ett effektivt tillsynsmedel.

Läkemedelsverket föreslår att de företag som åsidosatt sin meddelandeskyldighet enligt 8 f § läkemedelslagen ska kunna avkrävas en sanktionsavgift som Läkemedelsverket ska besluta om. Införandet av en sanktionsavgift kommer att motivera följsamheten. För att kunna få en helhetsbild av alla restnoteringar samt utifrån ett likabehandlingsperspektiv är det viktigt att Läkemedelsverket förses med detta verktyg och kan tillse att alla företag uppfyller sin meddelandeskyldighet.

Sanktionsavgift kan vara förbehållen de fall då underlåtenhet att anmäla inom föreskriven tid kan leda till allvarig folkhälsorisk. Sanktionsavgiftens storlek kan bestämmas utifrån överträdelsens allvar. Hänsyn ska tas till hur stora skadeverkningar eller risker som överträdelsen kunnat medföra. En omständighet som kan beaktas är om det varit fråga om upprepade överträdelser.

En reglering om sanktionsavgift i läkemedelslagen kan utformas utifrån den som redan finns i 25a-25d §§ lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.. Den kan se ut på följande sätt:

X § Läkemedelsverket får ta ut en sanktionsavgift av den som har ett godkännande för försäljning som inte enligt 8 f § läkemedelslagen inom föreskriven tid meddelat Läkemedelsverket om att försäljningen av läkemedlet upphör tillfälligt eller permanent på den svenska marknaden.

Läkemedelsverket får besluta att ta ut sanktionsavgift av någon endast om denne, inom fem år från det att överträdelsen ägde rum, har delgetts en underrättelse om att myndigheten överväger att fatta ett sådant beslut. Innan en sanktionsavgift tas ut ska den som avgiften gäller ges tillfälle att yttra sig.

Sanktionsavgiften tillfaller staten.

X § Sanktionsavgift får tas ut med ett belopp som fastställs med hänsyn till överträdelsens allvar.

Regeringen får meddela föreskrifter om hur sanktionsavgiftens storlek ska fastställas.

X § Befrielse från sanktionsavgift ska medges helt eller delvis om det är oskäligt att ta ut sanktionsavgift. Vid denna bedömning ska särskilt beaktas

1. om överträdelsen berott på en omständighet som den avgiftsskyldige inte förutsåg eller borde ha förutsett eller inte kunnat påverka,

2. vad den avgiftsskyldige har gjort för att undvika överträdelsen, och
3. om överträdelsen i övrigt framstår som ursäktlig.

X § Sanktionsavgift får inte tas ut för en överträdelse som redan omfattas av ett vitesföreläggande eller vitesförbud.

6.5. Konsekvenser

I uppdraget ingår att konsekvenser av eventuella förslag analyseras.

Vid risk för en restnotering där företaget anmäler detta i god tid och med ett datum när restnoteringen beräknas att inträffa kan det, när restnoteringen publiceras, finnas risk för att en hamstringssituation kan uppstå och att produkten blir restnoterad tidigare än det beräknade datumet. Extra stor kan effekten bli om den förutsedda restnoteringen blir uppmärksammas i media. Omfattningen av en eventuell hamstring är svår att förutsäga. Risken för hamstring bör därför hanteras i samband med respektive restnotering.

6.5.1. Konsekvenser för läkemedelsföretagen

För läkemedelsföretagen innebär förslagen en ny rapporteringsskyldighet vilket innebär en administrativ börda för företagen. I TLV:s regelverk finns redan en skyldighet att bekräfta att ett läkemedel som är periodens vara kan tillhandahållas till hela marknaden och under hela prisperioden. Regleringen angående vilka situationer som föranleder en anmälningsplikt och också vid vilken tidpunkt anmälan ska göra skiller sig emellertid åt mellan de två myndigheternas olika regelverk. Det skulle givetvis underlätta för läkemedelsföretagen om dessa meddelandeskyldigheter kunde samordnas. Då skyldigheterna avser olika situationer har Läkemedelsverket inom ramen för detta uppdrag inte identifierat någon modell för att kunna hantera sådan samordning.

6.5.2. Konsekvenser för vården och apoteken

Vården och apoteken får genom detta förslag bättre tillgång till information om kommande och existerande restnoteringar. Vården och apoteken kan välja att bygga in den av Läkemedelsverket tillhandahållna informationen i journalsystem och receptexpeditionssystem. Detta innebär en kostnad för aktörerna. Tillgången till strukturerad information om restnoteringar bör dock innebära minskade kostnader för arbetstid som hälso- och sjukvårdspersonalen idag lägger på att undersöka om ett läkemedel finns att tillgå och på att hantera konsekvenser för patienterna när restnoteringar uppstår.

6.5.3. Konsekvenser för patienterna/djurägarna

Med Läkemedelsverkets förslag kan den patient/djurägare som så önskar via Läkemedelsverkets webbplats ta del av information om vilka läkemedel som vid ett visst tillfälle är restnoterade. Förutsatt att patienten/djurägaren vet vilka läkemedel denne har förskrivna, alternativt förväntar sig få förskrivna, slipper denne att först vända sig till ett apotek för att få uppgifter om att läkemedlet inte är tillgängligt. Patienten/djurägaren kan istället vända sig direkt till sin förskrivare och diskutera vilken alternativ behandling som kan vara lämplig.

6.5.4. Konsekvenser för Läkemedelverket

Idag får Läkemedelsverket in cirka 60 anmälningar om restnoteringar på ett år. Samtliga anmälda restnoteringar registreras och bedöms med avseende på behov av kommunikation till Hälso- och sjukvården samt allmänheten.

Läkemedelsverket bedömer att antalet anmälda restnoteringar kommer att öka om rapporteringsskyldigheten genomförs enligt förslaget. Det går dock inte att förutsäga hur stor ökningen kan komma att bli. Det är därför svårt att beräkna Läkemedelsverkets resursåtgång för den utökade ambitionsnivån för hanteringen av information om restnoteringar. Dock görs bedömningen att minst en farmaceuttjänst kommer att behövas för den nytillkomna hanteringen av restnoteringar. Därtill kommer ett ökat behov av utredarstöd från flera enheter på myndigheten för hantering av frågor restnoteringens konsekvenser. Hur stort detta behov kan bli är för närvarande mycket svårt att bedöma. Vidare kan ytterligare resurser behövas för tillsyn av att rapporter de facto tillställs Läkemedelsverket. Kostnader kommer även att uppstå för att IT-mässigt hantera dessa anmälningar och tillgängliggöra information om dem, dessa kostnader uppskattas i bilaga 2. De ökade kostnaderna för Läkemedelsverket bör rimligen belasta årsavgifter för läkemedel.

7. Genomförande av förslagen

Läkemedelsverket förordar att den sekretessbrytande bestämmelsen och sanktionsmöjligheten som föreslås införs innan Läkemedelsverket ändrar sin hantering av restnoteringsanmälningar. Läkemedelsverket behöver de rättsliga redskapen för att på ett effektivt och systematiskt sätt hantera det ökade antalet meddelanden som får antas inkomma. Vidare behöver resurser i form av personal och systemstöd finnas på plats innan den föreslagna ambitionshöjningen i hanteringen av restnoteringar påbörjas. Om Läkemedelsverket inför den förändrade hanteringen innan den föreslagna sekretessbestämmelsen införs kommer Läkemedelsverket att för varje anmälan behöva göra en enskild sekretessbedömning innan publicering kan ske. Detta är tidskrävande samt medför den redan nämnda risken att publiceringen inte blir systematisk då viss information inte kommer att kunna tillhandahållas. Parallellt med att föreslagen lagreglering tas fram kan arbetet påbörjas med de IT-mässiga förutsättningarna.

Då det inom EMA pågår aktiviteter kring att minska restnoteringar och deras konsekvenser samt kring rapportering till EMA om restnoteringar för humana läkemedel bör arbete med liknande frågor på nationell nivå samordnas med detta arbete. Detta i syfte att undvika att nationellt införa arbetssätt som inom viss tid kan behöva anpassas till vad som sker på europeisk nivå och för att så långt som möjligt undvika dubblerat arbete för myndigheter och läkemedelsföretag.

Inför en förändrad hantering avser Läkemedelsverket ha ytterligare dialog med läkemedelsföretagen kring omfattningen av meddelandeskyldigheten och hur meddelandena ska hanteras. På motsvarande sätt avser Läkemedelsverket samråda med de aktörer som har behov av att ta del av informationen. Såväl innehåll som format bör utformas i samverkan med de berörda aktörerna.

7.1. Åtgärder som Läkemedelsverket planerar i nuläget

Läkemedelsverket avser i avvaktan på hur förslagen i denna rapport tas emot och hanteras fortsätta den nuvarande hanteringen av restnoteringar och t.ex. i vissa fall även fortsättningsvis informera om möjliga alternativa behandlingar som i brist på restnoterade läkemedel kan bli aktuella.

Läkemedelsverket planerar att uppdatera restnoteringsblanketten (Bilaga 1) och tillhandahålla den på webbplatsen. Detta i syfte att underlätta för läkemedelsföretagen att rapportera kommande restnoteringar samt att möjliggöra för verket att fortsätta samla uppgifter om restnoteringar och deras orsaker.

Bilagor

Bilaga 1: Läkemedelsverkets blankett för restnoteringar

Bilaga 2: Rapport om lösningsarkitektur

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 ☐ Nej ☐
Unik restsituation	Ja ☐ Nej ☐
Försäljning uttryckt i DDD/månad	
Periodens vara (restsituationen har uppstått under försäljningsmånaden av periodens vara)	Ja ☐ Nej ☐

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

7. Kommentarer**8. Åtgärder från Läkemedelsverket (ifylles av Läkemedelsverket)**

Behövs åtgärder från Läkemedelsverket?	Ja ☐	Nej ☐	Om Ja – beskriv åtgärd:
---	-----------------------------	------------------------------	-------------------------



LÄKEMEDELSVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Lösningssarkitektur

Regeringsuppdrag restnoteringar

Bilaga 2

Maj 2015

Postadress/Postal address: P.O. Box 26, SE-751 03 Uppsala, SWEDEN

Besöksadress/Visiting address: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala

Telefon/Phone: +46 (0)18 17 46 00 Fax: +46 (0)18 54 85 66

Internet: www.lakemedelsverket.se E-mail: registrator@mpa.se

Innehållsförteckning

1	INLEDNING.....	3
1.1	BAKGRUND.....	3
1.2	SYFTE.....	3
1.3	FÖRKORTNINGAR.....	3
1.4	DEFINITIONER.....	4
2	VERKSAMHETSARKITEKTUR.....	4
2.1	PROCESS.....	4
2.2	INFORMATION.....	5
2.3	FRAMTIDA BLANKETT.....	7
3	SYSTEMKRAV.....	7
4	DESIGNFÖRUTSÄTTNINGAR.....	7
4.1	NULÄGE.....	8
5	LÖSNINGSALTERNATIV.....	8
5.1	GENERELL FÖR ALLA LÖSNINGSALTERNATIV.....	8
5.2	SÄKERHET.....	9
5.3	LÖSNINGSALTERNATIV A - LV INFORMATIONÄGARE TILL RESTNOTERINGAR.....	9
5.3.1	Delalternativ 1A - Fristående XML.....	9
5.3.2	Delalternativ 2A - via NPL 4.....	11
5.4	LÖSNINGSALTERNATIV B – LV OCH MAH/OMBUD DELAR PÅ INFORMATIONÄGARSKAP VIA VARA	13
6	LVIS-EAKT ELLER DCTM.....	14
7	REKOMMENDATION.....	15
7.1	SYSTEMFASER.....	15
8	SAMMANFATTNING AV NYTTOR.....	16
9	KOSTNADER.....	16

1 INLEDNING

1.1 Bakgrund

Läkemedelsverket fick 2013 i uppdrag av regeringen att 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 restnoteringar beror på. Vidare ingick i uppdraget att vid behov lämna förslag på hur restnoteringar kan minska respektive hur konsekvenserna kan mildras när en restnotering ändå uppstår.

Med utgångspunkt i denna rapport har Läkemedelsverket i ändring av regleringsbrev för budgetåret 2014 fått i uppdrag av regeringen att fortsätta utreda restnoteringar. Uppdraget består dels i att fortsätta kartlägga restnoteringar samt analysera vad de beror på, dels att analysera hur information om restnoteringar på ett mer systematiskt sätt kan göras tillgänglig. Slutligen ska även konsekvenser av eventuella förslag analyseras.

1.2 Syfte

I enlighet med uppdragsbeskrivningen från regeringen är målen med uppdraget att redovisa följande:

- analys av hur information om restnoteringar på ett mer systematiskt sätt kan göras tillgänglig
- analys av konsekvenser av eventuella förslag

1.3 Förkortningar

API	Active pharmaceutical ingredients, aktiva läkemedelssubstanser
ASP-nummer	Apoteksbyråns specialitetsnummer, ID-nummer på en produkt/beredningsform som används internt på LV
BizTalk	Microsoft BizTalk Server, ett verktyg för att bland annat underlätta integration mellan system.
DNR	Diarienummer
DCTM	Dokument- och ärendehanteringssystem från företaget EMC.
DORIS	LV:s ärendehanteringssystem
eAKT	E-handlingar inom verksamhetsområdet Tillstånd på LV
eHM	E-hälsomyndigheten
FASS	Ett av LIF utgivet system för tillgängliggörandet av läkemedelsinformation, däribland Fass.se.
FLIS	Hanterar de läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna, internt på TLV.
INERA	Koordinerar landstingens och regionernas gemensamma e-hälsoarbete och tjänsteutveckling

LIF	Branschorganisationen för forskande läkemedelsföretag verksamma i Sverige
LV	Läkemedelsverket
LVIS	Läkemedelsverkets informationssystem
MAH	Innehavare av marknadsföringstillstånd (Marketing Authorisation Holder)
NPL	Nationellt Produktregister för Läkemedel. NPL 4 är den kommande versionen av NPL. Nuvarande version är NPL 3.
NPL-id	Unikt id för produkter inom NPL
NPL-packid	Unikt id för förpackningar inom NPL
SHS	Spridning- och HämtningsSystem. Koncept för säkert och pålitligt utbyte av information mellan offentliga organisationer.
SIL	Svensk informationsdatabas för läkemedel
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
VARA	Nationella produkt- och artikelregistret som förvaltas av eHM.
XML	Extensible Markup Language, XML, är ett universellt och utbyggbart format för dokument. Används för att kunna utväxla data mellan olika informationssystem.

1.4 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.

(källa: Blankett för information om restsituation, LV, 2013-07-30, Information om en eller risk för en kritisk/unik restnotering avseende läkemedel för humant och veterinärt bruk i Sverige)

2 VERKSAMHETSARKITEKTUR

2.1 Process

Processen för restnoteringar innehåller tre huvudmoment:

- **Hantera inkommande föransmälan av restnotering**
- **Bearbeta restnotering**
- **Tillgängliggöra information om restnotering**



Figur 1 Processer för att hantera, bearbeta och sprida information om restnoteringar

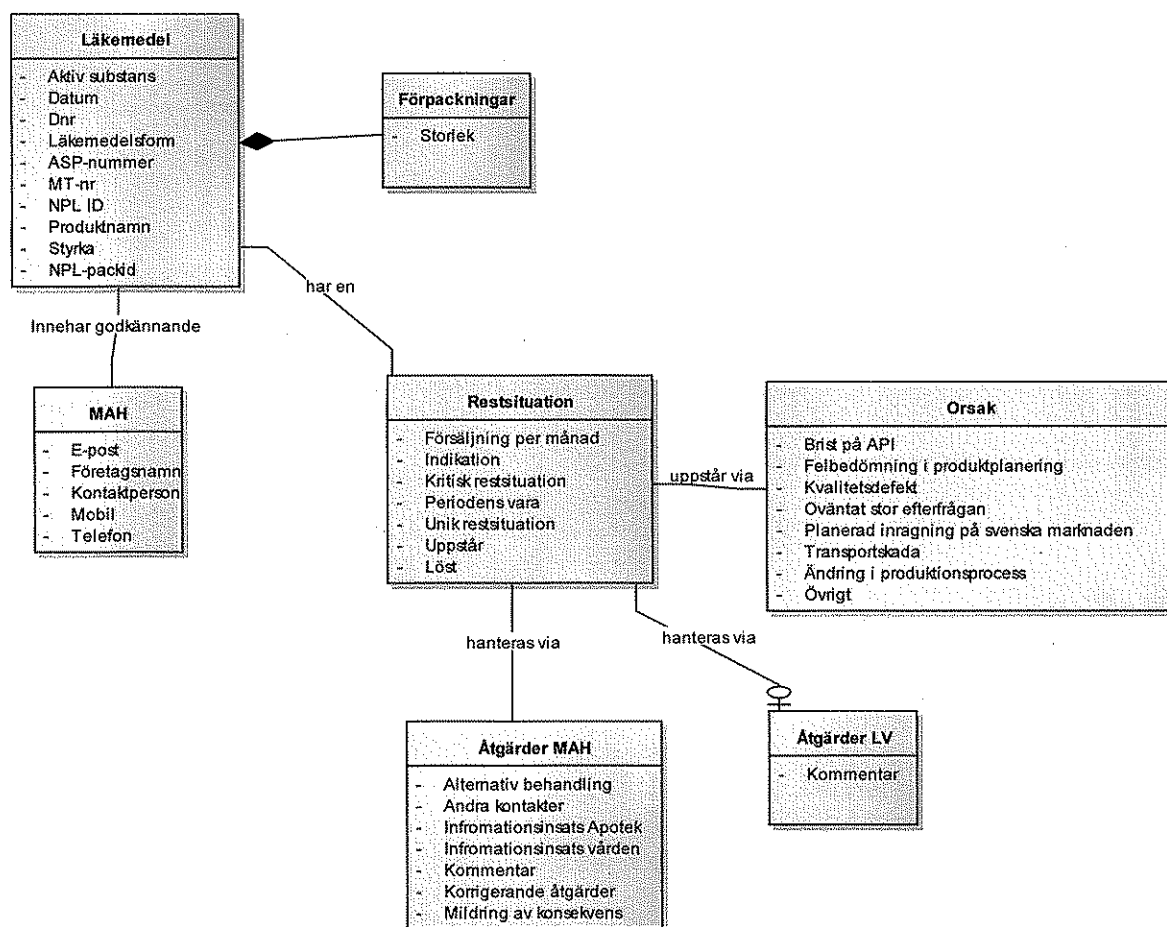
Hantera inkommande restnotering: Signaler om restnoteringar kan komma från olika håll. En aktivitet kring restnotering ska kunna startas oavsett vilken aktör som rapporterat och oavsett hur informationen inkommit till LV. Möjliga rapportörer kan t.ex. vara MAH/ombud, apotek och vården. Även allmänheten kan inkomma med rapporter om befarade restnoteringar.

Bearbeta restnotering: Inkommen restnotering bearbetas inom LV. För att avgöra graden av restnotering finns en intern grupp med bl.a. läkare, jurist, förmånskompetens och biverkningsrepresentant, att anlita vid behov.

Tillgängliggör information om restnoteringar: Läkemedelverkets hemsida (mpa.se) används för att sprida information för att nå flera olika intressenter. Speciellt kan information spridas om restnoteringar som berör den enskilde patienten eller information som påverkar hantering inom apotek och sjukvården. När restsituationen upphört bör även detta meddelas via gängse kanaler. Sök läkemedelsfakta kan fungera som ytterligare en kanal för att få ut information om restnoteringar. LV interna informationssystem LVIS har kopplingar mot ett antal externa system. Om registrering av restnoteringar sker i LVIS finns möjligheter att elektroniskt sprida information till andra system, som förskrivarsystem och olika apotekssystem. Registreringen i LVIS kan sedan fungera för uttag av statistik och uppföljning av restnoteringar, som t.ex. för analys av återkommande restnoteringar av läkemedel.

2.2 Information

Informationen som hanteras av LV via dagens frivilliga formulär beskrivs via följande modell:



Figur 2 Informationsmodell för domänen

Läkemedel

Produktnamn – Namn på produkt

Aktiv substans – (i läkemedel:) beståndsdel vars syfte är att ge avsedd effekt. Kan innefatta flera aktiva substanser.

Läkemedelsform – Tablett, salva och nässpray är exempel på olika läkemedelsformer.

Styrka – Styrka på t.ex. tablett, salva och nässpray

ASP-nummer - Apoteksbyråns specialitetsnummer, dvs. det identitetsnummer som åsätts varje läkemedel när ansökan inkommer.

MT-nr – Registreringsnummer/Godkännandenummer för läkemedel.

NPL ID – Unik identitet i NPL

NPL-packid – Unikt varunummer per förpackning.

DNR och datum anges av LV.

Förpackning

Storlek på förpackning/förpackningar som restnoterats.

MAH/ombud

Kontaktuppgifter till MAH/Ombud som e-post, namn, kontaktperson och telefon.

Restsituation

Beskrivning av bakgrunden till restnotering. Kritisk restsituation innebär hälsorisk för patient om inte tillgången på läkemedel säkras. Unik restsituation där läkemedel inte tillhör någon utbytesgrupp och kan bara ersättas av annat läkemedel efter apotekets kontakt med förskrivare. Restsituationen beskrivs i fritext.

Orsak

Orsaken till leveransstörning/restnotering beskrivs. Dessa kan bero på exempelvis kvalitetsdefekt, brist på API, ändring eller felbedömning i produktionsprocess, oväntad stor efterfrågan, indragning på marknaden, transportskada.

Åtgärder MAH

Åtgärder som vidtagits/föreslås av MAH/ombud. Även förslag på informationsinsats ska vidtas mot apotek och vård.

Åtgärder LV

Åtgärder från LV inklusive eventuella åtgärder.

2.3 Framtida blankett

I en eventuell framtida maskinell hantering bör man kunna anmäla flera läkemedel via ett formulär, via så kallad massanmälan. Dock måste man kunna ange orsak och restsituation unikt per läkemedel. Behovet finns av MAH:er/ombud med stort produktutbud att få en enkel hantering vid rapportering. Vilka av dessa fält som behöver skickas in till LV i framtiden vid restrapportering behöver kompletteras med en informationsmodelleringsfas i ett eventuellt realiseringsprojekt.

3 SYSTEMKRAV

LV har olika krav att publicera information som når ett stort antal aktörer. Det sätt som normalt brukar användas på LV är att utnyttja externwebb, lakemedelsverket.se, och/eller pressreleaser.

Hanteringen av inrapportering av förväntade restnoteringar till LV bör stödjas av ett automatiserat flöde. I de fall där LV bedömer det som en kritisk restnotering ska LV vanligen redovisa förslag på åtgärder.

Insamlingen av restnoteringar från MAH/ombud ska ske på sådant sätt att transparens i bedömningar uppnås för LV som myndighet.

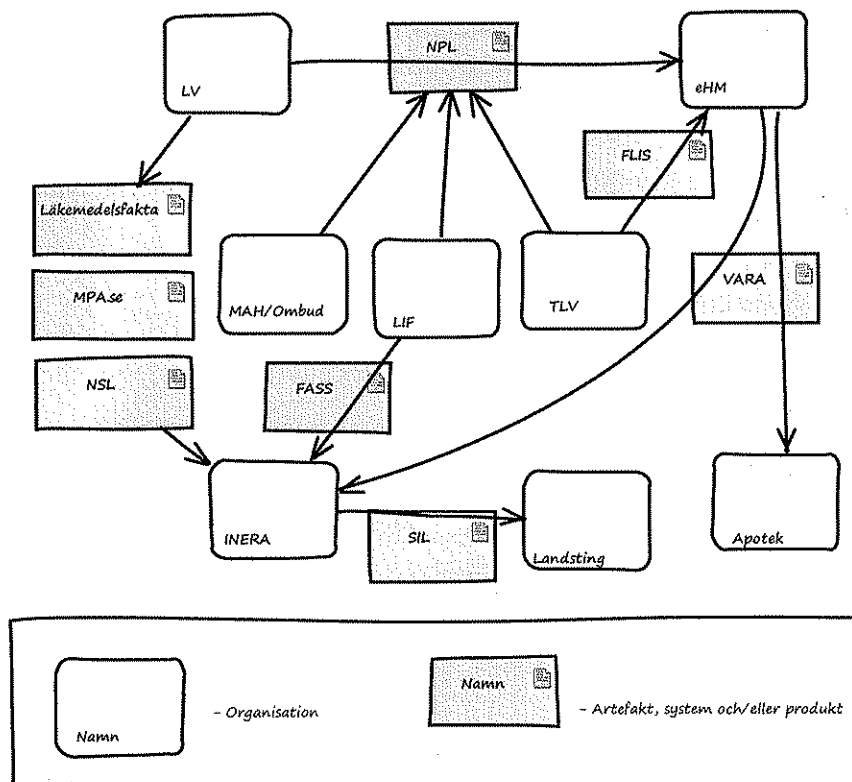
Intressenter av informationen finns bland annat hos apotek, förskrivare i vården och patienter. Apoteken behöver information för att bedöma lagernivåer och möta informationskrav från kund. Förskrivare har främst ett intresse då byte av läkemedel måste göras om generika saknas. Patienter har främst intresse av information om unika eller kritiska rester varför information riktad till patienter i första hand bör gälla dessa restnoteringar.

4 DESIGNFÖRUTSÄTTNINGAR

4.1 Nuläge

Nedan finns en översiktsbild över dagens informationsflöde mellan system och aktörer som är inblandade i lösningsdomänen. Bilden beskriver ett urval av de system och de organisationer som är inblandade i denna lösningsbeskrivning.

Observera att bilden beskriver ett nuläge.



Figur 3 Skiss av dagens informationsflöde

5 LÖSNINGSALTERNATIV

5.1 Generell för alla lösningsalternativ

Processen som ska stödjas är

- **Hantera inkommande restnotering**
- **Bearbeta restnotering**
- **Tillgängliggör information om restnoteringar**

En indikation om restnotering kan komma till LV från allmänheten, apotek och vården. En utredning om restnotering kan därför starta även om underlaget inte kommer direkt från MAH/ombud, ärendet startas i de fallen på initiativ av LV.

För effektiv hantering av restnoteringar bör ett register användas för att enklare kunna publicera information om restnoteringar och att så småningom kunna ta ut statistik på restnoteringar över olika perioder eller ur andra synvinklar som restsituationer baserade på substans eller förpackningstyper. Här antas att LV använder LVIS för att hantera information om restnoteringar då detta register redan har information om i Sverige godkända läkemedel och förpackningsstorlekar.

För att hantera anmälan bör SHS användas som standardiserat sätt för informationsutbytet. Anmälan sker via e-formulär. E-formuläret ska byggas upp på sådant sätt att det stödjer MAH/ombuds rapportering på ett effektivt sätt, till exempel stöd för massanmälan.

I lösningssförslagen nedan kommer två förslag att beskrivas beroende på hur man väljer att implementera verksamhetsprocessen.

- A. Lösningssförslag A – LV ensam informationsägare av restnoteringar
- B. Lösningssförslag B – LV och MAH/ombud delar på informationsägarskap

5.2 Säkerhet

Informationen som hanteras kring restnoteringar anses vara känsliga till dess någon form av beslut och eventuell publicering sker kring restnoteringen.

I lösningssförslagen skissas bland annat på hantering via e-formulär från MAH/ombud. I dag har inte LV ett sätt för att säkert autentisera att MAH/ombud är de som de utger sig för. Vidare saknas i dag metoder för att på ett enkelt sätt garantera att kombinationen MAH/ombud och anmäld produkt är rätt i ett e-formulär. För att i dag verifiera innehållet i ett e-formulär kommer det att krävas att LV kontaktar MAH/ombudet och verifierar att informationen som anmält är korrekt. Bedömningar om hur man sedan går vidare med anmälan och eventuella åtgärder kan tas efter verifieringssteget.

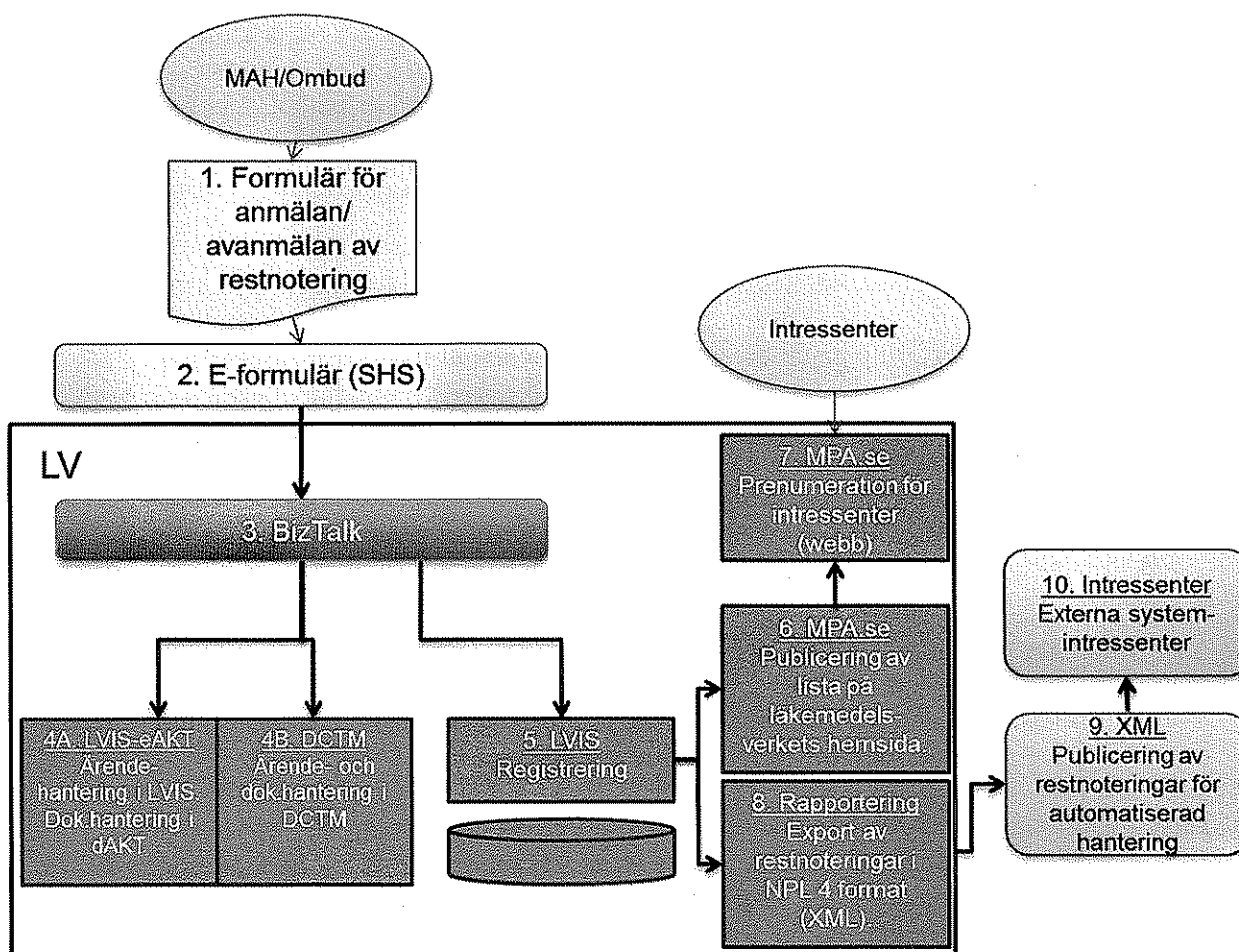
5.3 Lösningssalternativ A - LV informationsägare till restnoteringar

5.3.1 Delalternativ 1A - Fristående XML

Föranmälan om restsituation skickas via e-formulär till LV från MAH/ombud. Information som skickas till LV är

1. aktuellt läkemedel, NPL-packid, produktnamn, förpackning
2. restsituation, indikation, datum och när restsituationen kan lösas enligt plan, om restsituationen betraktas som kritisk restsituation
3. orsak till rest, produktionsplanering, indragning, defekt
4. förslag på åtgärder, alternativ behandling, korrigerande åtgärder, mildring av konsekvens

Nedan följer en skiss på flödet:



Figur 4 Anmälan till LV om restnotering

Via SHS (punkt 2) kommer en XML och en PDF med innehållet i e-formuläret och anmälan att tas emot på LV via en tjänst i BizTalk (punkt 3). I BizTalk kan sedan innehållet packas upp och förberedas innan informationen lagras i DCTM och LVIS.

Ett ärende skapas för att hantera den inkomna handlingen. Ett diarienummer skapas för ärendet (punkt 4). Här kan två jämbördiga alternativ användas, se mer under 6 LVIS-eAkt eller DCTM nedan. Ärendet som skapas kan skapas med automatik oavsett lösning. För registrering i LVIS kan även en maskinell rutin skapas i BizTalk som skriver information om restnoteringar på avsedd plats. Dock kan en manuell registrering vara att förespråka. Handläggaren blir uppmärksam på ett nytt ärende och bör innan registrering verifiera innehållet. Även kontakt med MAH bör ske vid tveksamheter. Det avgörande är att kunna ställa krav på mycket hög kvalitet på det inregistrerade materialet, så att felaktigheter inte uppstår.

Information om restnotering skapas i LVIS och kopplas samman med ärendet via ärendenumret. Detta alternativ innefattar en automatiserad process för hur ärendet skapas och handlingarna kopplas till ärendet, vilket kräver systemutveckling (punkt 5).

I LVIS kan sedan ärendet beredas och eventuell beslut förberedas. Informationen om restnoteringar kan även ligga som underlag för information i "Sök läkemedelsfakta". För att få med den informationen krävs dock systemutvecklingsinsatser.

En lista med samtliga restnoteringar kan publiceras på Läkemedelsverkets hemsida och när så anses värdefullt även som pressrelease. Beslut kan bifogas som länkar till restnoteringar som bedöms som unika eller kritiska (punkt 6). Man ska som allmänhet och organisation kunna prenumerera på förändringar kring restnoteringar som LV publicerar (punkt 7).

En XML kan skapas i samband med att man publicerar restnoteringar på LV:s hemsida (punkt 8). XML:en publiceras på lämplig plats och gör att denna sedan kan konsumeras av intresserade systemintressenter (punkt 9 och 10). Som exempel på systemintressenter kan nämnas VARA (eHM), FASS (LIF), SIL (Inera) men även organisationer som TLV och olika apotekssystem kan vara intressenter.

XML-filen kan vara underlag för publicering av restnoteringar till flera intressenter. eHM kan då avgöra lämpligheten att antingen lägga informationen i VARA eller i ett system parallellt med VARA, beroende på de krav och behov som eHM:s intressenter har.

När en produkt åter finns tillgänglig meddelar MAH/ombud detta vanligen till LV. Informationen uppdateras av LV för publicering på Läkemedelsverkets hemsida samt via XML. LV och MAH/ombud kommer att ha en löpande kontakt, speciellt angående kritiska/unika restnoteringar, till dess restnoteringen kan avskrivas. I denna lösning antas att meddelandet sker direkt från MAH till LV i den upparbetade kontakt i verifiering av restnoteringen.

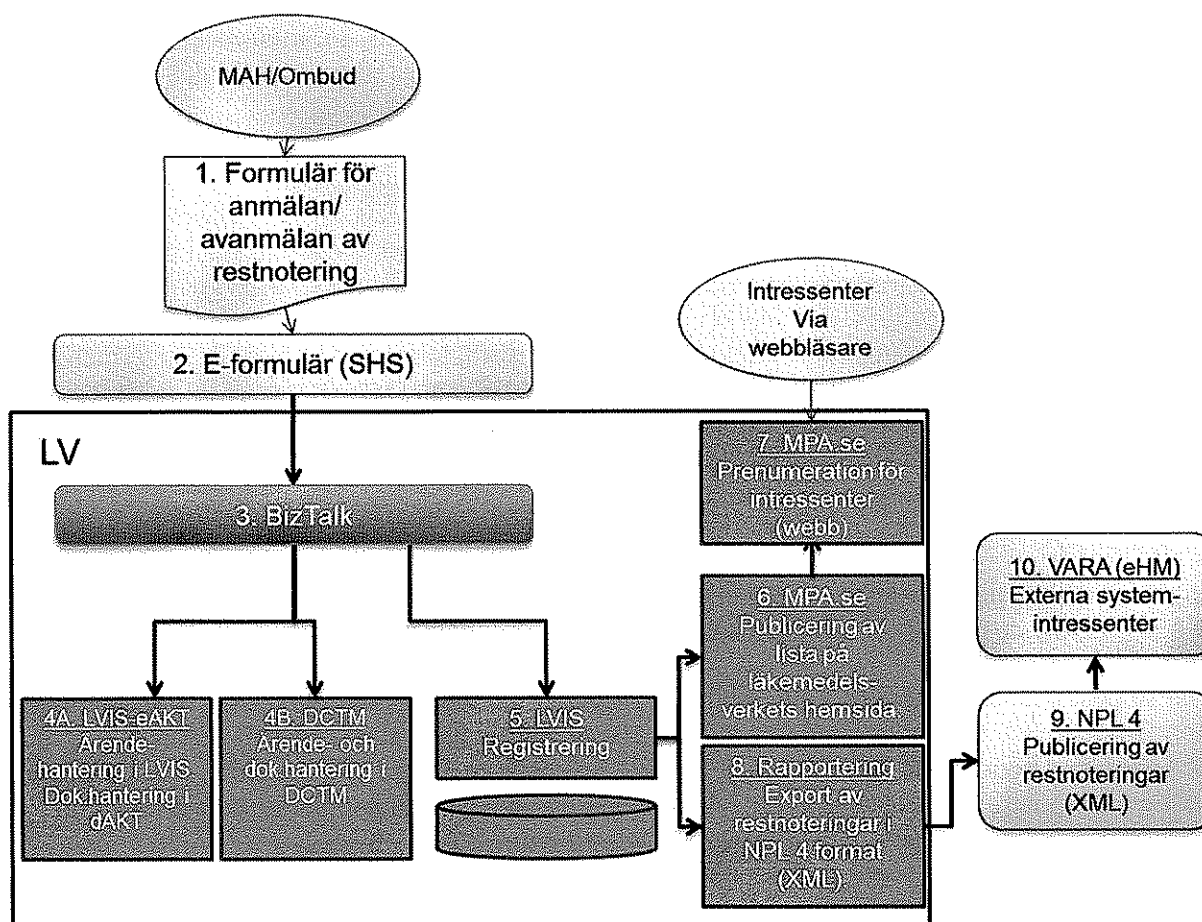
För att tillgodose transparens och insyn i flödet finns i all information, beslut och åtgärder om restnoteringar registrerat i ärendehanteringssystemet. Lösningen öppnar upp för flera systemintressenter att ta del av restnoteringar via XML-publiceringen. En annan fördel ligger i att detta ger en fristående systemlösning som snabbt kan realiseras.

En nackdel med lösningen är att den inte utnyttjar befintlig infrastruktur som NPL och informationsspridning via VARA.

5.3.2 Delalternativ 2A - via NPL 4

Flödet ovan kan även hanteras för informationsspridning i det kommande NPL 4.

För att hantera detta bör restnoteringar registreras i samma sorts flöde som beskrivs ovan (punkt 1 – 7). Dock behöver XML:en som produceras i steg 6 anpassas för NPL 4. Nedan följer en anpassad skiss för NPL 4 av lösningsförslaget ovan.



Figur 5 Anmälan till LV och flöde via NPL 4

I punkt 8 ovan produceras en fil för rapportering av restnoteringar för hantering inom NPL 4. NPL 3 kommer inom kort att ersättas av NPL 4 och ingen utveckling av innehållet i NPL 3 rekommenderas.

Filen kan ingå i samma schema som NPL antingen som en fristående fil eller som en del av en befintlig framtida XML-fil i samma schema.

Filen publiceras av LV (punkt 9) och bearbetas i VARA av eHM (punkt 10) för att nå de intressenter som använder VARA som informationstjänst.

En fördel med detta lösningalternativ finns i att "befintliga" informationskanaler utnyttjas. Informationen om en restnotering kan nå apotek och förskrivarsystem.

En nackdel finns bland annat i att det krävs systemförändring av NPL, som innefattar beställningar och systemutveckling tillsammans med bland annat eHM. I arbetet med detta underlag har getts indikationer som pekar på en möjlig driftsättning under 2018.

5.4 Lösningalternativ B – LV och MAH/ombud delar på informationsägarskap via VARA

Föranmälan om restsituation skickas via e-formulär till LV från MAH/ombud. Information som skickas till LV är

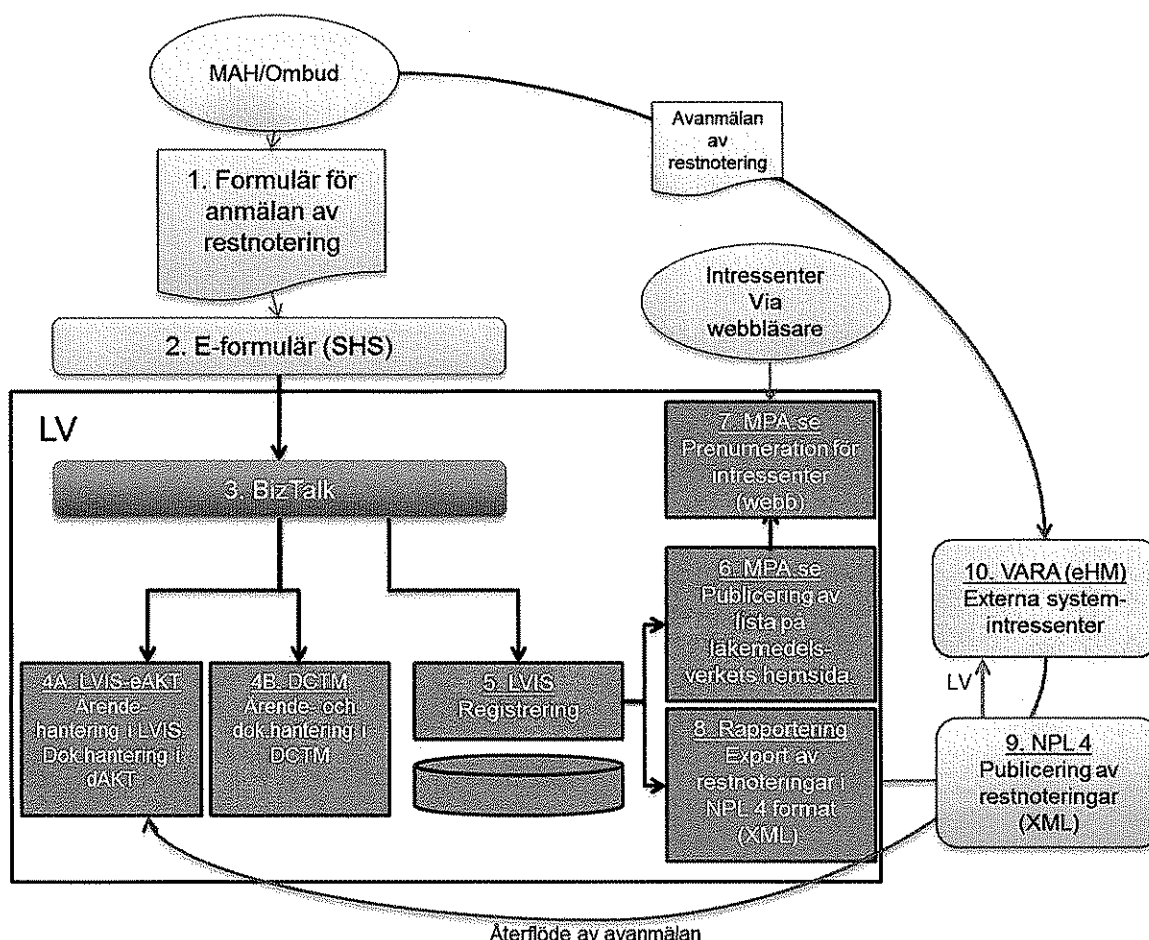
1. aktuellt läkemedel, NPL-packid, produktnamn, förpackning
2. restsituation, indikation, datum och när restsituationen kan lösas enligt plan, om restsituationen betraktas som kritisk restsituation
3. orsak till rest, produktionsplanering, indragning, defekt
4. förslag på åtgärder, alternativ behandling, korrigerande åtgärder, mildring av konsekvens

Beslut angående kritisk restnotering kan publiceras på läkemedelsverkets hemsida och i vissa fall som pressrelease. Vidare publiceras restnoteringar i NPL som via integration kan nå VARA.

I denna modell ansvarar MAH/ombud för att tala om när deras produkter åter finns på marknaden. Detta görs i VARA.

Via NPL 4 kan sedan återrapportering ske från MAH till LV om att restnoteringen upphör.

Nedan följer en skiss av flödet.



Figur 6 Anmälan och avanmälan

I lösningen skulle vissa fält i NPL vara åtkomliga för skrivning bara från LV och en annan uppsättning av fält med information vara tillgänglig för MAH. LV kan skicka ut när restnotering uppstår och MAH/ombud kan uppdatera när restnoteringen upphör. I den framtida lösningen av VARA skulle MAH/ombud kunna registrera information om när restnoteringen upphör i VARA. Från VARA skulle sedan LV kunna ta del av information om avanmälan från MAH/ombud.

En nackdel med lösningsförslaget finns i komplexiteten med dubbla flöden av information. Skrivning av information till NPL måste synkroniseras med information som kommer från MAH och LV.

6 LVIS-EAKT ELLER DCTM

Till LV inkommen anmälan ska hanteras som ett ärende i ett ärende- och dokumenthanteringssystem på Läkemedelsverket. I nuläget finns två alternativa lösningar för ärende- och dokumenthantering som beskrivs nedan.

- A. LVIS-eAKT. Detta alternativ innebär att ärendehantering sker i systemet LVIS, medan dokumenthanteringen sker i Documentum, eAKT. eAKT kommer inom kort att

vidareutvecklas i en ny version. eAKT ingår i hanteringen för godkännandeprocedurer av läkemedel.

- B. DCTM. Detta alternativ innebär att både ärende- och dokumenthantering sker i systemet DCTM. Detta alternativ innefattar en automatiserad process för hur ärendet skapas och handlingarna kopplas till ärendet i DCTM (med hjälp av BizTalk).

7 REKOMMENDATION

Som start i processen kring en utökad bevakning av restnoteringar rekommenderas en lösning baserad på Lösningalternativ A, alternativ 1A med en fristående XML, där LV är informationsägare för restnoteringar.

Lösningförslaget innefattar en del med e-formulär riktad främst till MAH/ombud för anmälan/avanmälan av restnoteringar, samt en del för informationsspridning till intressenter.

Informationsinhämtningen från e-formulären bör ske via SHS för att hantera informationen på ett säkert sätt. Vidare bör formuläret innehåll kopplas till LV ärendehanteringssystem, dels för att skapa spårbarhet/transparens, dels för att få en automatisering av arbetsflöden.

LVIS bör utnyttjas för registerföring av restnoteringar, som en naturlig påbyggnad av information kring läkemedel inom Sverige. Statistik och rapporter kan tas fram från LVIS för att kunna göra analyser om restnoteringar och till exempel kunna följa upp med tillsyn på produkter/produktgrupper där restnoteringar förekommer frekvent.

Informationsspridning bör sedan utföras dels genom för ändamålet framtagna sidor på Läkemedelsverkets hemsida, dels via XML-filer för koppling till systemintressenter och eventuell koppling till VARA och andra system.

Den systemtekniska XML-filen kan byggas som en del av det kommande NPL 4. Det är inget större systemarbete att styra om att skapa XML i det ena eller andra formatet. Dock kan tiden innan en XML-fil med rapporterade restnoteringar når systemintressenter kortas. Nya flöden kan byggas relativt enkelt och XML-filer tas fram med samma källa utan större systemutvecklingsinsatser.

7.1 Systemfaser

En lösning med e-formulär för informationsinhämtning kan skapas som en första fas, vilket låter LV bygga upp en kunskapsbas kring restnoteringar. En publicering av restnotering på LV:s hemsida bör även kunna realiseras i en första fas.

För informationsspridning kan sedan behov och krav tas fram i ytterligare intressentanalys i en andra fas. Denna fas innefattar flera intressenter och innehåller flera systemkopplingar som styrs utifrån de behov som finns för att underlätta förskrivningar, underhåll av produktlager samt tillhandahålla information till apotekssystem.

8 SAMMANFATTNING AV NYTTOR

Lösningförslaget bedöms nå följande nyttor:

Kundnytta	Stödjande funktioner
Information om restnoteringar kan snabbare nå ut till intressenter med förslag på åtgärder.	En kunskapsbas byggs upp på LV som snabbare kan identifiera kända problem med förslag på åtgärder.
Spårbarhet och transparens om hantering av restnoteringar	På LV finns ett spårbart flöde av information kring restnoteringar
Distribuerade flöden gör att informationen kan byggas in i systemstöd	Lösningarna bygger på kända lösningar.
Information om restnoteringar kan nås av intressenter	Kunskapsbas kan göras tillgänglig via Internet. Inkluderar sökfunktioner och frågemotorer.

9 KOSTNADER

I enlighet med rekommendationen lämnas här indikation på kostnader för att genomföra systemutveckling.

För Lösningalternativ A med e-formulär, publicering på LV:s hemsida, hantering via LVIS och publicering av XML beräknas följande initiala kostnader för LV för att sätta upp lösningen:

	Verksamheten	IT	
Aktivitet	<i>Antal timmar</i>		<i>Summa timmar</i>
Projektleddning	200	200	400
Samverkan med externa aktörer	40	40	80
Interna procedurbeskrivningar m.m	180		180
Process- och instruktionsarbete	50	16	66
Kravanalys systemstöd	50	90	140
Teknisk lösningsarkitektur	50	100	150
Utveckling systemstöd	40	500	540
Systemtest systemstöd	30	140	170
Acceptanstest systemstöd	60	120	180
Produktionssättning systemstöd	20	44	64
Utbildning	20	16	36

Överlämning till förvaltning	24	48	72
Summa	764	1074	1838

Verksamhetsförändringar och processförändringar inom verksamheten hanteras av roll Verksamhet på LV. Här ingår att se till att ta fram processer och se till att informationen flödar i processerna på lämpligt sätt så att alla enheter och externa intressenter är medvetna om förändringar.

För Lösningalternativ A, Alternativ 1A med en fristående XML, bedöms systemutvecklingscykeln vara relativt snabb. För att nå framgång med en publicering av restnotering i XML-format krävs förankring av de tilltänkta konsumenterna av filen, så att införandet blir så smärtfritt som möjligt och så att användarsystemen, t.ex. apoteks- och förskrivarsystem, kan uppdateras med information om restnoteringar.

För Lösningalternativ A, alternativ 2A, med kopplingar till NPL och VARA, krävs en större förändring som innefattar samarbete, beställningar och systemutveckling tillsammans med bland annat eHM, LIF, TLV. Kostnaden för detta arbete måste specificeras i ett separat arbete. I arbetet med detta underlag har getts indikationer som pekar på en möjlig driftsättning av en systemlösning under 2018. Till detta kommer tid för förändringar som behöver genomföras i alla systemintressenters gränssnitt för att kunna visa upp information om restnoteringar, som till exempel hantering i apoteks- och förskrivarsystem.

