

PUBLICERAD I NUMMER 1/2017  
EX TEMPORE

# Minnen från läkemedelstillsynen i Finland

*Petra Nylund*



© Jaakko Sulava

Läkemedelstillsynen i Finland befann sig i barnskorna ännu före 1960-talet. Talidomidkatastrofen påskyndande utvecklingen av den moderna läkemedelstillsynen i Finland och i övriga världen. Mauno Airaksinen och Erkki Palva har följt med utvecklingen av läkemedelstillsynen ända från dess uppkomst till våra dagar.

Det finns inte egentligen något skriftligt material om läkemedelstillsyn före 1960. Tillsynen har i första hand varit apotekstillsyn. Nya läkemedel såldes i allmänhet receptfritt. Obligatoriskt recept eller försäljningsförbud fastställdes endast utifrån behov, om det förekom några uppenbara orsaker.

– Läkemedelsfirmorna lämnade in en anmälan till Medicinalstyrelsen om ett preparat som kommer att introduceras på marknaden och Medicinalstyrelsen beviljade i allmänhet ett tillstånd utan att knorra, konstaterar **Mauno Airaksinen**, som började arbeta vid Medicinalstyrelsen på 1960-talet med uppgifter inom läkemedelstillsyn.

Till exempel ämnen som fanns på listan över narkotika var receptbelagda, men små mängder fick säljas receptfritt.

– Exempelvis hostmediciner som innehöll heroin var inte receptbelagda. Också jag fick av dem som barn.

Begäran om extra utlåtanden gjordes om några få preparat. Ett av dessa var talidomid.

– En begäran om utlåtande gällande talidomid hade gjorts nästan av misstag till professorn i farmakologi på Medicinalstyrelsen **Armas Vartiainen**. Han hade gått genom preparatets kemiska formel och konstaterat att det var en verkligt underlig kombination: den kan ju leda till vad som helst i kroppen. Av den orsaken var talidomid från första början receptbelagt hos oss.

Det var först talidomidkatastrofen som fick till stånd ett system för registrering av läkemedel såväl i Finland som i den övriga världen. Airaksinen kommer ihåg att det fanns flera läkare i Finland som oroat sig över situationen redan tidigare, men att politikerna inte ansåg frågan vara viktig innan talidomidfallet inträffade.

### **Till en början var arbetsmängden överväldigande**

Man kan säga att den moderna läkemedelstillsynen fick sin början den 1 april 1964. Då trädde en ändring av lagen om apoteksvaror i kraft som förutsatte att alla läkemedelspreparat som är till salu ska ha försäljningstillstånd. Vid den tiden kom även Mauno Airaksinen med i läkemedelskommittén som beviljade försäljningstillstånd vid Medicinalstyrelsen. Inom läkemedelstillsynen var en deltidsarbetande sekreterare och sekreterarens assistent de enda stadigvarande arbetstagarna. De övriga arbetade vid sidan av sina huvuduppgifter till en början endast mot mötesarvode.

– I läkemedelskommittén läste en farmakolog först genom materialet och gav något slag av utlåtande. Ganska ofta var klinikerna av samma åsikt som farmakologen. En teratologisk expert gick genom faktorer som hänförde sig till fostret, berättar Airaksinen om arbetsfördelningen.

Han beskriver arbetsmängden som omöjlig: det fanns 5 000 preparat på marknaden från tidigare och en del företag lanserade snabbt nya preparat på marknaden innan den nya lagen trädde i kraft.

– Det var nödvändigt att gå genom alla preparat och kontrollera att de uppfyllde kraven på registrering.

Det första kravet var om preparatet uppvisade ett medicinskt värde.

– Frågan tog inte ställning till hur stor medicinsk effekt preparatet har eller hur stor den var jämfört med andra

preparat. Det räckte att det hade något slags effekt.

Ett ytterligare krav var att preparatet skulle vara säkert för användaren och att det har tillräcklig farmaceutisk kvalitet. År 1969 blev även ett skäligt pris villkor för registrering. Airaksinen berättar att granskningen av priset orsakade åter mycket arbete. Till följd av den galopperande inflationen höjde firmorna på priserna och det var nödvändigt att kontrollera, om de var skäliga.

Den största arbetsmängden hänförde sig till konstaterande av den medicinska effekten hos gamla läkemedel som hade godkänts utan alltför hård gallring.

– Om användningserfarenheterna av läkemedlet var goda, godkändes det.

### **Kriterierna för tillsyn utvecklades**

Man bad ofta till exempel specialistläkarföreningar om utlåtanden. På grund av utlåtandena blev man tvungen att godkänna preparat som annars inte hade blivit godkända. Exempelvis kombinationen av fenylobutazon och aminofenazon godkändes utifrån ett utlåtande av reumaläkare.

– Idag skulle ingetdera läkemedelsämnet godkännas ens som separata läkemedelspreparat, skrattar Airaksinen.

I ett senare skede började man behandla preparaten i terapigrupper. Samtidigt undersöktes preparatens verkliga medicinska värde. Vidare fästes uppmärksamhet vid onödiga ingredienser i kombinationspreparat.

År 1969 tog man modell av Sverige och antecknade i lagen att ett preparat ska inte bara ha ett skäligt pris utan det ska även vara ändamålsenligt. Det dåliga ordvalet i lagen orsakade ibland gråa hår för tjänstemännen.

– Till en början stod det endast ändamålsenlighet i lagen utan ett omnämnande att preparatet ska vara ändamålsenligt uttryckligen som läkemedel.

Enligt Airaksinen godkändes åtminstone ett ryskt balsam avsett för både externt och internt bruk för alla tänkbara åkommor på grund av att det var politiskt ändamålsenligt, trots att det inte fanns några bevis på dess effekt.

### **Tjänstemannens färgrika arbetsdagar**

Till en början hade företagen en fientlig attityd gentemot de nya bestämmelserna när inte alla preparat som redan länge funnits på marknaden blev godkända. Det var sekreteraren **Irja Rautiainen** som fick lyssna på skällorna.

– Hon svarade mycket diplomatiskt på samtalen att hon ju faktiskt inte förstår något om de här sakerna. Det är medlemmarna i läkemedelskommittén som tillsammans har beslutat om saken. Ni kan naturligtvis lämna in ett besvär, men i allmänhet skickar högsta förvaltningsdomstolen det tillbaka till samma personer, minns

Airaksinen småleende.

Även **Erkki Palva** som i föl gick i pension från Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet har upplevt mångahanda möten under sin långa karriär:

– För många år sedan sålde en finländsk företagare det gammalmodiga preparatet Antisalt, som innehåller snabblöslig kaliumklorid, som ett livsmedel för behandling av blodtryck trots att medlet på grund av dess allvarliga biverkningar på magen inte hade använts som läkemedel på länge. Vi skrev utlåtanden, och Medicinalstyrelsen förbjöd preparatet. Sist och slutligen var alla vi som skrivit utlåtanden på förhör i Böle misstänkta för tjänstebrott och för att avsiktligt ha gett felaktig information. Det var en lång och färgrik undersökning som inte ledde någonstans, men det fördes ett hårt nervkrig.

### **Arbetet förändras under olika decennier**

Erkki Palva började arbeta fulltid med läkemedelstillsyn i början av 1980-talet. Han inledde sitt arbete vid Läkemedelslaboratoriet. Vid tidpunkten var läkemedelstillsynen fördelad på två organisationer: Läkemedelslaboratoriet och Medicinalstyrelsen. Dessa samarbetade dock intensivt.

– Det fanns drygt tio anställda på den sidan som hade hand om försäljningstillstånd. På den tiden behandlades alla nya preparat nationellt, dvs. antalet maximala ansökningar som behandlades var mycket större än idag. Arbetet utfördes med så stor precision som var möjlig med systemen på den tiden.

Båda herrarna har under årens lopp fått se hur arbetssätten har förändrats. Allt material var naturligtvis skriftligt och gavs till tjänstemännen i mappar. De strängare bestämmelserna dikterade hur stor materialmängden kunde vara. När stora ansökningar på 1980-talet var ungefär en hyllmeter långa, fyllde materialet för ett nytt preparat i värsta fall en hel distributionsbil i början av 2000-talet.

Däremot försökte man skriva ner utvärderingsutlåtandena i så komprimerad form som möjligt. När Palva började arbeta på läkemedelslaboratoriet fanns det inte till exempel en maskinskriverska i huset, istället skrev var och en själv sina utlåtanden.

– Man övervägde noga och tyckte att man ska skriva högst tre till fyra sidor. Det gick inte att ändra och korrigera texten på samma sätt som nuförtiden.

Begreppet anhopning av arbete kom med i bilden vid decennieskiftet mellan 1970- och 1980-talet, när tiderna för behandling av försäljningstillstånd blev längre. Vid tidpunkten kände lagen inte till utsatta tider för behandlingen, de kom med i bilden i och med EES och EU 1993. Eftersom nya preparat behandlades nationellt var behandlingstiderna som längst två år långa.

– I början av 1980-talet rekryterades mer anställda. Mer betydde två personer, förtydligar Palva.

## Vild reklam

Till en början gavs inte mycket information om läkemedel. I de flesta fall låg ansvaret för uppföljning av reklam på farmakologiexperterna.

– Firmorna kunde påstå vad som helst eftersom det saknades information. Vi gick runt på läkardagarna för att se hur företagen gjorde reklam för läkemedel. Till några reklammakare sade vi att det där påståendet inte är riktigt vattentätt. De tog snällt bort reklamen under hot om att preparatet dras bort från marknaden, minns Airaksinen.

Hotet framfördes alltid när det fanns något att anmärka på i marknadsföringen. Det var inte många läkemedel som avlägsnades helt från marknaden, även om det gjordes anmärkningar på många.

Enligt reklamen kunde preparaten användas för nästan vilken sjukdom som helst. Det var sant i fråga om några preparat eftersom de innehöll så många aktiva substanser.

## Biverkningsregistret var inte populärt till en början

När Airaksinen inledde sitt arbete på 1960-talet var arbetsfältet, trots den knappa bemanningen, hela den omfattande läkemedelstillsynen. Farmakologmedlemmen skulle inte bara skriva utlåtanden om preparat som skulle registreras utan även behandla biverkningar. Efter talidomidkatastrofen blev uppföljningen av läkemedelsbiverkningar effektivare när det skapades register över biverkningar och missbildningar. I Finland grundades biverkningsregistret 1966.

– I början fanns det inte många. Jag vill minnas att antalet anmälningar var omkring sextio det första året, säger Airaksinen.

Nuförtiden är antalet anmälningar uppe i omkring 2 000 årligen.

## Utveckling av läkemedelsinformationen

Brist på information kan vara en förklaring till de fåtaliga anmälningarna om biverkningar. Så sent som i början av 1980-talet fanns det i egenvårdsläkemedel inga bipacksedlar som hänför sig till medicineringssäkerheten. Bipacksedeln för receptbelagda läkemedel rymdes på två A4-sidor på två språk. Bipacksedlarna blev obligatoriska först på 1990-talet till följd av anslutningen till EU.

– Man tänkte att bipacksedlarna väcker onödig oro hos patienterna. Patienten behövde inte veta mer än det som läkaren berättar, konstaterar Palva.

– Om tillverkaren hade gjort en bipacksedel för ett receptbelagt läkemedel plockades den bort på apoteket. Inte ens läkarna såg bipacksedlarna. På apoteket tänkte man att läkemedlet är lämpligt för patienten eftersom läkaren har ordinerat det, fortsätter Airaksinen.

Remedia Fennica år 1963 och senare Pharmaca Fennica gjorde slutligen bipacksedlarna offentliga. Då fick även läkarna tillgång inte bara till doseringsanvisningarna utan även till information om läkemedlets kontraindikationer och biverkningar. År 1969 publicerades första gången i Finlands läkartidning kolumnen Läkemedelsinfo som fortfarande utkommer. Tanken var att öka mängden obunden läkemedelsinformation till läkarna. På 1970-talet inledde FPA och Medicinalstyrelsen samarbete kring läkemedelsinformation. Palva var med nästan från första början och planterade de första fröna till läkemedelsinformation som delas ut av myndigheterna:

– Som redskap användes publikationerna Kapseli, som var ett slag av rekommendationer för läkemedelsbehandling. Det första numret av Kapseli gavs ut 1975 och 1977 inleddes på Läkardagarna kursen Aktuella frågor inom läkemedelsbehandling, som i januari fyllde 40 år.

Från brist på information har man gått till den andra ytterligheten. År 2017 kan till exempel bipacksedlarna vara flera sidor långa. Det finns alltså ett rikligt utbud av information, men det är allt svårare att plocka den ändamålsenliga informationen från mängden.

## **Framgångar och överraskningar**

Airaksinen anser att bestämmelserna om mängden steroider i e-piller är en av de stora framgångarna för läkemedelstillsynen i Finland. Finland var det första landet i hela världen som utarbetade dem. De övriga länderna följde vårt exempel.

Erkki Palva nämner händelser då man etablerat ny verksamhet som framgångar under sin karriär.

– När jag började arbeta på Läkemedelslaboratoriet, föreslog chefen jämförande absorptionsundersökningar mellan synonympreparat. Resultatet var att det absorberades knappt alls något läkemedel från en antibiotika som fanns på marknaden, varvid läkemedlet avlägsnades från marknaden. Detta är ett bra exempel på hur läkemedelstillsynen har utvecklats: fram till dess hade det ansetts vara normalt att synonympreparaten inte är lika effektiva.

Som en andra viktig händelse för honom själv nämner Palva grundandet av tidningen Tabu 1993.

– Det var överdirektören som kom upp med idén och vi var skeptiska över vad det skulle bli av den. Vi tänkte att en tidning som påtvingas av myndigheterna hamnar direkt i papperskorgen. Senare blev vi fulla av häpnad när det av en läsarenkät framgick att tidningen ansågs hålla hög kvalitet och att den lästes.

År 2011 grundades tidningen Sic! som efterföljare till Tabu. Målet är fortfarande att producera tillförlitlig läkemedelsinformation till anställda inom hälso- och sjukvården som ordinerar läkemedel.

## **Internationella kontakter gjorde arbetet mer aktuellt**

De nationella myndigheternas arbete bestod till största delen av ensamt knegande. På 1970-talet inledde Nordiska Läkemedelsnämnden sitt arbete under Nordiska rådet. Samarbetet bestod av att vi utarbetade riktlinjer och utbytte information särskilt om kvalitetsutvärderingar och prekliniska utvärderingar av preparat som var föremål för behandling i de olika länderna.

– Jämfört med dagens EU-tidevarv var riktlinjerna mycket begränsade och i dem hänvisades till att det var tillåtet att använda sunt förnuft. Arbetet var mycket inofficiellt. Tanken var att utbyta utvärderingsrapporter mellan länderna, men att respektive land skötte slutsatserna och det övriga administrativa arbetet på sitt eget sätt. Detta ledde till att de olika länderna kunde dra väldigt olika slutsatser utifrån samma rapporter, berättar Palva.

Anslutningen till EU beskriver han som ”att de rätta fönstren öppnade sig”.

– Vårt arbete blev mycket mer aktuellt. Nuförtiden vet vi med en dags eller till och med en timmes exakthet vad som händer i övriga världen. Tack vare det har nivån på läkemedelstillsynen blivit bättre. Priset är naturligtvis att det äter upp resurser att hålla kontakt.

Till en början kändes vissa saker inom EU-arbetet förbryllande.

– Byråkratin ökade ofantligt. Före EU visste vi egentligen inte vad byråkrati är. Andra länders sätt att tänka orsakade också förundran. Särskilt utanför Norden förekom ett tankesätt enligt vilket arbetet är utfört när ändringarna exempelvis i produktsammandraget officiellt har antecknats. I Finland däremot tänkte man och tänker så fortfarande att myndigheten måste även se till att förändringen tas i bruk i praktiken – det räcker inte med att den antecknas eller anvisningar om den ges.

### **Mauno Airaksinen**

- med. lic. 1958, med. dr 1964, professor
- Kom med genast från början av läkemedelsregistreringen 1964 som suppleant i läkemedelskommittén/läkemedelsnämnden
- Fortsatte att ge utlåtanden till och med 2000, en del av tiden som konsult, en del av tiden skötte han hälften av tjänsten som farmakolog-överläkare. Det sista uppdraget i anknytning till yrket var som sakkunnigmedlem av läkemedelsutskottet vid Kuopio universitetssjukhus Avgick från uppdraget när han fyllde 80 år 2010.
- Efter pensioneringen pysslar han i skogen med ungskogsgallring eller trädplantering och plockar bär och svamp. Fem barn och 11 barnbarn vill ha sin andel av hans tid. Håller sig mentalt pigg genom att studera nya språk (ryska, italienska och spanska).

## Erkki Palva

- med. lic. 1977, med. dr 1985, specialkompetens inom läkemedelsområdet 1997
- Började 1983 arbeta som specialforskare vid Läkemedelslaboratoriet med försäljningstillståndsuppdrag
- Gick i pension från tjänsten som direktör för processen Utvärdering av läkemedelspreparat vid Fimea 2016.
- Har efter pensioneringen inte ännu helt kunnat låta bli läkemedelsfrågor, njuter istället av möjligheten att i lugn och ro sätta sig in i frågor som behandlas av läkemedelsprismyndigheten eller som hänförs till rationell läkemedelsbehandling.



## Petra Nylund

fil.mag.

Informatör, Fimea