

Tema kliniska prövningar och licenser: När godkända läkemedel inte räcker till

Enligt lagstiftningen måste ett läkemedel som ska ges till en patient i Sverige vara godkänt för försäljning i vårt land. Men vad finns det för möjligheter om alla godkända behandlingsalternativ är uttömda eller om det behövs en specialanpassning av en produkt till en patient? I detta temanummer ger Enheten för kliniska prövningar och licenser en överblick över de alternativ som då finns att tillgå och de krav som gäller för att få tillstånd från Läkemedelsverket för att till exempel inom ramen för en klinisk prövning eller ett så kallat *compassionate use*-program, få möjlighet att pröva en produkt under utveckling. Eller för att genom licensföreskrivning få tillhandahålla en godkänd produkt som saknar försäljningstillstånd i Sverige. Temat ger också en inblick i hur Läkemedelsverket handlägger och utreder dessa olika tillståndsansökningar samt ger tips och råd till den som planerar att ansöka om klinisk prövning för ett läkemedel eller en medicinteknisk produkt.

Vi vill också uppmärksamma att den EU-gemensamma lagstiftningen för såväl läkemedel som medicintekniska produkter har genomgått eller genomgår förändringar som kommer att implementeras inom några år. I detta nummer ger vi en uppdatering av vad den nya EU-förordningen för kliniska läkemedelsprövningar, (EU) nr 536/2014, kommer att innebära för framtida ansökningar om klinisk prövning.

Kliniska prövningar i Sverige

Antalet kliniska läkemedelsprövningar har minskat i Sverige sedan mitten av 2000-talet. Hur ser den senaste statistiken på området ut och kan vi säga något om framtidens prövningar? Vad gör Läkemedelsverket för att stärka den kliniska forskningen i Sverige? Detta är frågor vi försöker besvara i denna artikel.

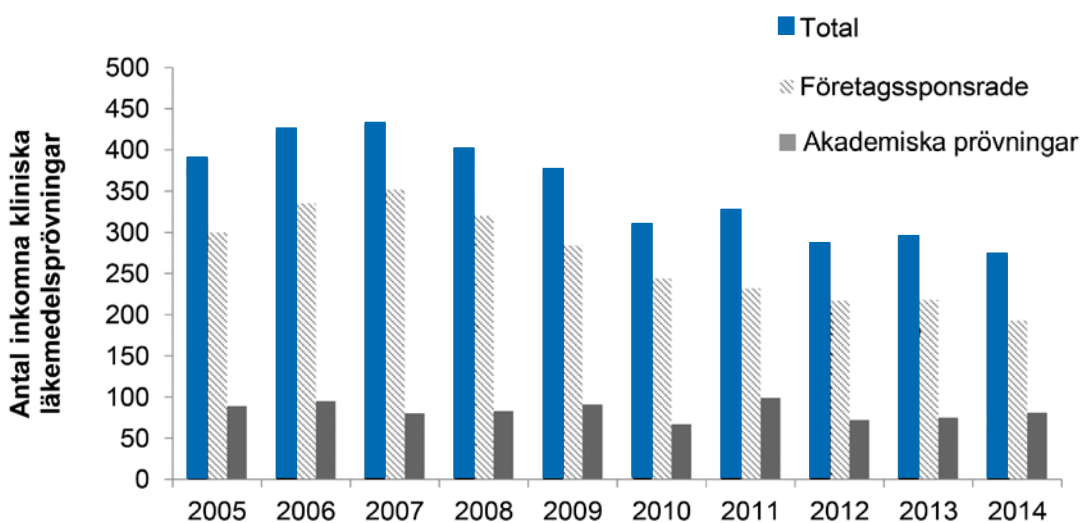
Inledning

Kliniska prövningar utgör en viktig del i utvecklingen av nya ändamålsenliga läkemedel och medicintekniska produkter samt för att följa upp användningen av dessa produkter inom vården. Som en del av det medicinska utvecklingsarbetet

bidrar dessutom de kliniska prövningarna till samhällsnyttan genom att främja kompetensutveckling och utbildning inom såväl hälso- och sjukvården som universitet och högskolor.

Under många år har antalet kliniska läkemedelsprövningar i Sverige minskat (se Figur 1). Främst är det de företagssponsrade prövningarna som har gått ned. Detta beror bland annat på en kombination av att de globala läkemedelsföretagen i större utsträckning koncentrerar prövningar till färre länder och till tillväxtmarknader samt att det är svårt att få utrymme för klinisk forskning inom svensk sjukvård.

Figur 1. Antal inkomna ansökningar om klinisk läkemedelsprövning åren 2005–2014.



Källa: EudraCT/Läkemedelsverket.

Nationellt engagemang för att stärka den kliniska forskningen i Sverige

För att vända denna trend samt främja den kliniska forskningen i Sverige gjordes under 2012–2014 två resultatorienterade utredningar: ”Prövningar för svensk medicin”, lett av Kungl. Ingenjörsvetenskapsakademien (1), samt Ingrid Petersons statliga utredning ”Starka tillsammans” (2). Båda initiativen – som involverat såväl hälso- och sjukvård, akademi, industri som myndigheter, däribland Läkemedelsverket – pekar på vikten av att förbättra samarbete och samordning för att stimulera klinisk forskning. Ett antal konkreta förslag finns för att vända den negativa trenden. Bland annat har ett nationellt center för klinisk forskning inrättats i Göteborg med uppgift att bland annat samordna de regionala noderna för kliniska prövningar som finns kopplade till universitetssjukhusen. Utredningarna har också visat på att det finns utrymme att förbättra de regulatoriska processerna och det nationella samarbetet mellan myndigheter. Implementering av ny lagstiftning om kliniska läkemedelsprövningar inom de kommande åren förväntas bidra med sådan förbättring, bland annat genom att en koordinerad handläggning av ansökningar om kliniska prövningar mellan Läkemedelsverket och berörd etikprövningsnämnd införs. Om man genomför en klinisk prövning i mer än ett europeiskt land kommer sökanden enbart att behöva göra en ansökan via en gemensam EU-portal. Mer om den nya lagstiftningen finns att läsa i artikeln *Ny förordning om kliniska läkemedelsprövningar* i detta nummer.

”Ett antal konkreta förslag finns för att vända den negativa trenden”

Nationell statistik och tendenser på området kliniska prövningar

Läkemedelsverkets statistik för kliniska prövningar under en 10-årsperiod

Läkemedelsprövningar

Vi följer kontinuerligt utvecklingen av kliniska läkemedelsprövningar genom att studera statistik från den så kallade EudraCT-databasen som samlar data från alla ansökningar om kliniska läkemedelsprövningar som görs i Europa. Då relativt få ansökningar avslås (cirka 1–2 % per år) ger denna statistik en god uppfattning om antalet kliniska läkemedelsprövningar som påbörjas i Sverige. Som nämnts ovan visar statistiken på en nedgång av antalet företagsprövningar under de senaste tio åren (Figur 1). Idag hanterar vi strax under 300 ansökningar per år jämfört med drygt 400 för tio år sedan. Den markanta minskningen under åren 2008–2009

tror vi främst reflekterar det allmänna ekonomiska läget i Europa under den tiden. I kontrast till företagssponsrade prövningar under de senaste tio åren har antalet kliniska läkemedelsprövningar från akademiska provare inte följt samma nedåtgående trend. Med viss fluktuation har antalet akademiska prövningar legat relativt stabilt runt cirka 80 prövningar per år (variation mellan 66 prövningar år 2011 och 95 prövningar år 2011). Det är också värt att poängtera att även om den totala minskningen av prövningar nationellt är oroväckande, så är Sverige sett till befolkningsantal ändå fortfarande att betrakta som ett betydelsefullt land för klinisk prövning.

Medicintekniska prövningar

Läkemedelsverket handlägger och utreder även anmälningar om kliniska prövningar med medicintekniska produkter. Här har antalet anmälningar legat på runt 20–30 anmälningar per år (se Tabell I) och det finns inga tydliga tecken på trendbrott inom detta område. En ny förordning för medicintekniska produkter är under förhandling inom unionen som bland annat berör kliniska prövningar av dessa produkter. Det kommer dock att dröja några år innan den förordningen är på plats och vi vet hur den kommer att påverka det medicintekniska området.

Tabell I. Antal anmälningar om klinisk prövning med medicinteknisk produkt.

År	Antal inkomna anmälningar
2007	24
2008	23
2009	21
2010	26
2011	19
2012	28
2013	25
2014	23

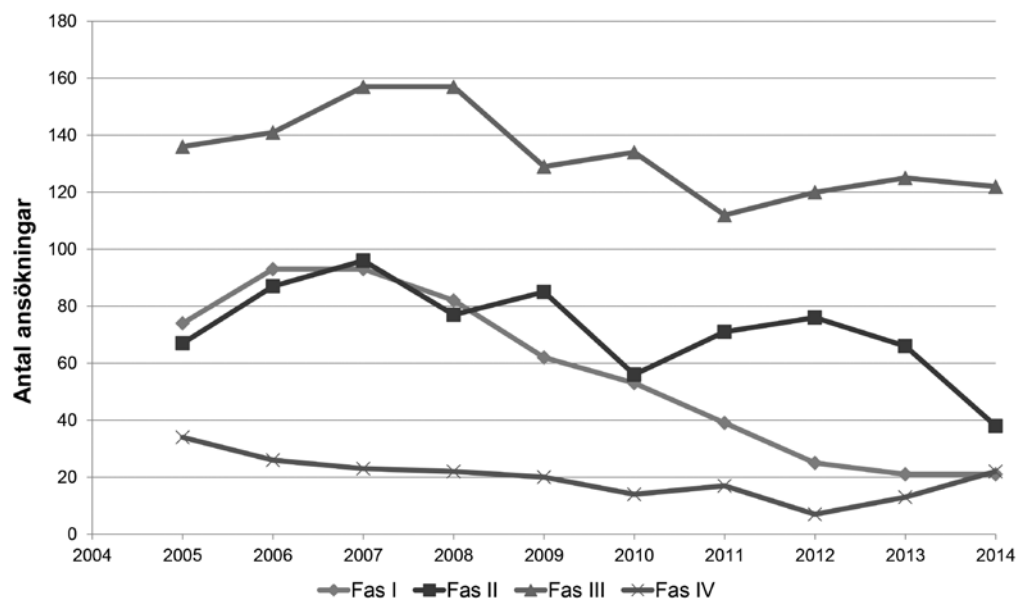
Källa: Läkemedelsverket.

Statistik och tendenser för prövningar i tidig respektive sen fas

Den nedgång vi sett i antalet prövningar i Sverige har berört prövningar i alla faser, men har under åren 2009–2013 varit särskilt markant för prövningar i fas I och fas IV (Figur 2). För prövningar i tidig fas var AstraZenecas beslut att flytta fas I-studier från Sverige till andra regioner i världen samt den efterföljande nedläggningen av Quintiles fas I-enhet i Sverige troligtvis viktiga bidragande orsaker. Under 2012 och 2013 observerades en nedgång också av akademiska fas I-studier (Figur 3).

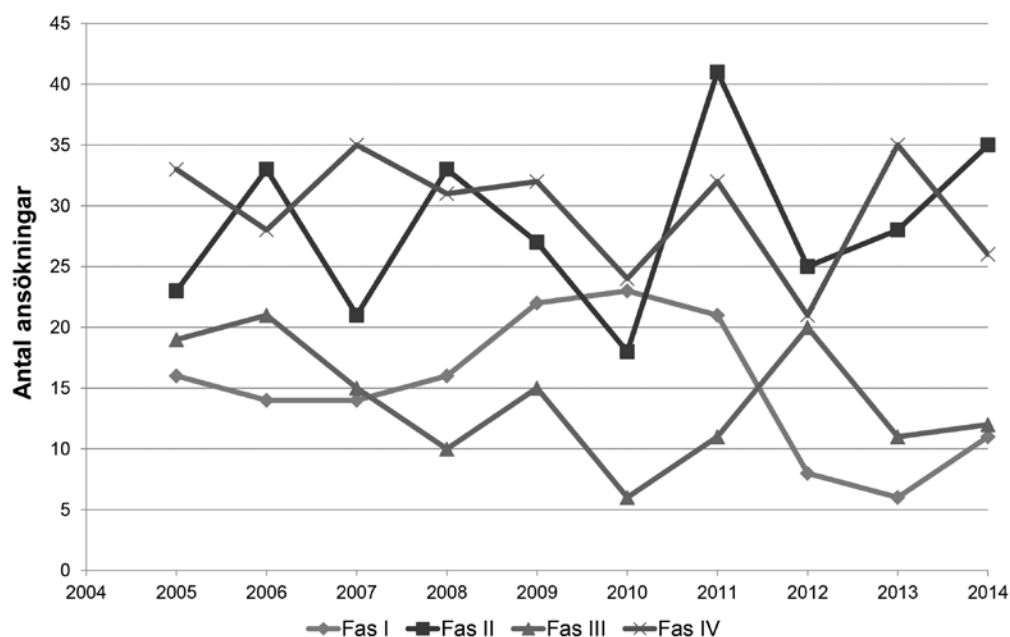
Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2015 finns på www.lakemedelsverket.se

Figur 2. Antal ansökningar företagssponsrade kliniska läkemedelsprövningar i Sverige 2005–2014.



Källa: EudraCT/Läkemedelsverket.

Figur 3. Antal ansökningar om akademiska kliniska läkemedelsprövningar i Sverige 2005–2014.



Källa: EudraCT/Läkemedelsverket.

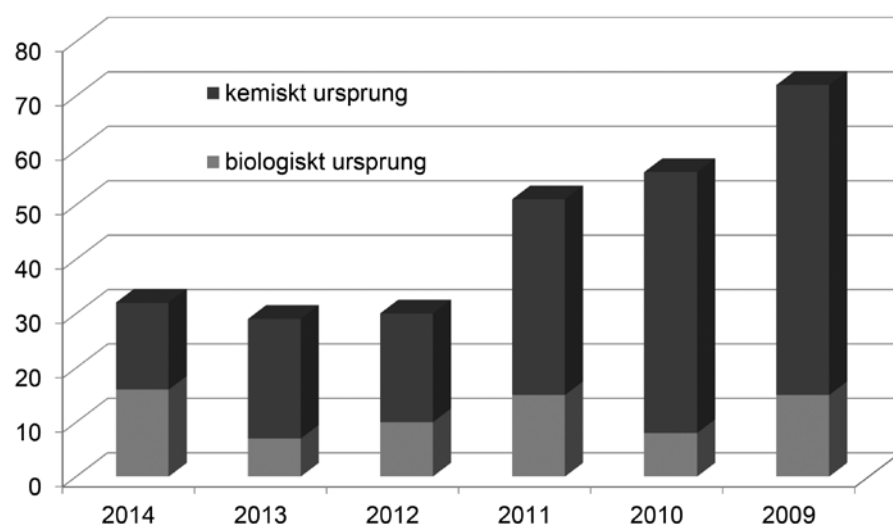
Enligt EudraCT-statistik från 2014 handlade vi under det gångna året 274 ansökningar om klinisk läkemedelsprövning, varav 193 gällde företagssponsrade prövningar och 81 akademiska prövningar. Det är återigen de företagssponsrade prövningsansökningarna som minskat ytterligare något jämfört med 2013 (218 ansökningar av 295 handlagda ansökningar). Denna nedgång är framför allt kopplad till en nedgång av företagssponsrade fas II-prövningar (Figur 2). Orsaken bakom denna nedgång är i dagsläget oklar.

När det gäller de akademiska prövningarna visar statistiken från 2014 på återhämtning av den tidigare nedgången i tidig fas (Figur 3). Om denna tendens fortsätter vore det

mycket positivt ur ett nationellt perspektiv eftersom kompetensen inom tidig läkemedelsutveckling är viktig att bibehålla i Sverige.

När det gäller prövningar i sen fas (III och IV) har andelen fas III-studier (som också är den vanligaste prövningstypen) legat relativt konstant på cirka 140 stycken per år under perioden 2009–2014. För fas IV-prövningar noterades en nedgång under 2012 av såväl industrisponsrade som prävarinitierade studier som sedan återhämtat sig till en nivå på 50 prövningar sammanlagt per år. Intressant för 2014 är en tendens till ökad andel industrisponsrade fas IV-prövningar.

Figur 4. Fas I-prövningar i Sverige med produkt av biologiskt respektive kemiskt ursprung.



Källa: EudraCT/Läkemedelsverket.

Vilka typer av produkter och nya terapier studeras i prövningar i tidig fas?

Vi har också gjort en närmare genomgång av statistiken med fokus på ansökningar om fas I-studier under de senaste fem åren, för att få en uppfattning om vilka typer av produkter eller inom vilka områden nya terapier är att vänta (Figur 4). Det vi ser är – kanske inte oväntat – en trend mot en ökad andel produkter av biologiskt ursprung (till exempel monoklonal antikropp eller annat rekombinant protein, vaccin eller läkemedel för avancerad terapi). Hela 50 % (16/32) av ansökningarna om fas I under 2014 gällde utvärdering av ett sådant prövningsläkemedel. Ökningen av denna typ av produkt är inte lika tydlig sett till antalet prövningar, vilket indikerar en numerär minskning av prövningar med produkter av kemiskt ursprung. Bland terapiområdena dominerar onkologiområdet (cirka en tredjedel av prövningarna), följt av neurologiska eller psykiatriska indikationer och hjärta/kärl.

”Hela 50 % av ansökningarna om fas I under 2014 gällde utvärdering av produkter av biologiskt ursprung”

Framtidens prövningar

Vilka typer av prövningar förutser vi kommer att öka under de kommande åren?

Avancerade terapier

De senaste årtiondenas snabba utveckling inom bioteknologi och regenerativ medicin har lett till utveckling av nya avancerade terapier såsom genterapi, cellterapi och vävnadstekniska produkter och, med dessa, möjligheten att erbjuda helt nya behandlingsmöjligheter för tidigare svårbehandlade sjukdomar. En stor del av denna utveckling drivs av akademisk forskning, även om de globala läkemedelsföretagen på senare år visat ett ökat intresse för denna produktgrupp.

I och med implementeringen av den EU-gemensamma förordningen om läkemedel för avancerad terapi (1394/2007) för sex år sedan klassas många av dessa terapier som läkemedel. Detta innebär bland annat att man, för en systematisk klinisk utvärdering av en sådan produkt i Sverige, behöver ansöka om tillstånd för klinisk läkemedelsprövning från Läkemedelsverket. Som följd av detta har vi också sedan 2009 sett en ökning av prövningsansökningar som gäller avancerad terapi, även om dessa typer av produkter fortfarande utgör en relativt liten andel av alla prövningar (cirka 4–6 ansökningar per år av cirka 300 totalt). Även om antalet prövningar med läkemedel för avancerad terapi fortfarande är relativt få har vi under de senaste åren, på såväl nationell som europeisk nivå, sett en tydlig ökning av rådgivningar som rör tidiga utvecklingsprogram för dessa produkter (källa: Läkemedelsverket/EMA). Detta visar på en växande aktivitet inom området och ger en indikation om att antalet ansökningar om prövningar med läkemedel för avancerad terapi kommer att öka under de närmaste åren.

Registerstudier

I Skandinavien och inte minst i Sverige finns ett stort antal patientregister inom vården. Ett mindre antal av dessa så kallade kvalitetsregister innehåller data om läkemedel och deras effekter. De senaste åren har intresset ökat för att använda dessa register i kliniska studier för att kunna utvärdera behandlingar i ett större patientmaterial i klinisk praxis. Framför allt används registren i icke-interventionella studier som inte kräver tillstånd från Läkemedelsverket, men vi har också under de senaste åren sett en del ansökningar om klinisk läkemedelsprövning från både akademiska prövare och läkemedelsindustri, där insamling av data är tänkt att ske genom befintliga eller nyskapade register. Randomiserade registerstudier (RRCT) är exempel på en typ av klinisk prövning som innebär att patienter i den ”vanliga” sjukvården randomiseras till olika behandlingar, men där resultatet av behandlingen följs upp inom ramen för ett befintligt register med patientdata.

Vi ser, utifrån förfrågningar, att gränsdragningen mellan vad som kräver tillstånd för klinisk läkemedelsprövning och vad som inte kräver tillstånd från Läkemedelsverket är oklar för många. Läkemedelsverkets föreskrift (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor beskriver vad som är en klinisk läkemedelsprövning. Vill man få det ytterligare belyst har EU-kommissionen tagit fram ett dokument med frågor och svar, i vilket man också kan hitta ett beslutsträd som stöd för när en studie är att betrakta som en klinisk läkemedelsprövning (3).

”Vi bidrar med expertkunskap om tidig läkemedelsutveckling vid vetenskaplig eller regulatorisk rådgivning”

Hur kan Läkemedelsverket stödja kliniska prövningar i Sverige?

Som en del av vårt övergripande mål arbetar vi på Läkemedelsverket och Enheten för kliniska prövningar kontinuerligt för att på olika sätt förbättra stödet till dem som vill göra kliniska läkemedelsprövningar i Sverige. Även om vi inte kan sänka våra krav på en produkts kvalitet, effekt och säkerhet kan vi, genom att ge relevant och lättillgänglig information om regelverket, möjliggöra för sökanden att göra rätt från början när prövningen utformas och ansökningsdokumentationen sätts samman. På så sätt så kan många onödiga frågor undvikas och fler prövningar godkännas redan efter 30 dagar. För närvarande pågår bland annat arbete med att utöka enhetens webbplats med relevant och bra information som rör kliniska prövningar (www.lv.se/kp). För att ytterligare stärka stödet till klinisk prövning har vi etablerat ett samarbete med de regionala noderna för kliniska prövningar. Vi är ofta ute och föreläser om god klinisk sed (GCP) och regelverk för kliniska prövningar, till exempel i Läkemedelsakademins regi.

När det gäller våra bedömningar har vi internationellt överenskomna riktlinjer att förhålla oss till. Sådana riktlinjer utvecklas kontinuerligt, om än långsamt, baserat på vetenskapligt grundade erfarenheter där Läkemedelsverket är engagerat i normerande arbete på EU-nivå. En annan viktig del i vår verksamhet som syftar till att stödja utvecklingen är att vi bidrar med expertkunskap om tidig läkemedelsutveckling och klinisk prövning vid vetenskaplig eller regulatorisk rådgivning.

Hur kan man nå oss med frågor kring kliniska prövningar?

Grundläggande frågor kring kliniska prövningar kan besvaras av oss via registrator@mpa.se eller genom telefonkontakt med kansliet för kliniska prövningar (se Faktaruta 1).

Faktaruta 1. Kontaktuppgifter till kansliet för kliniska prövningar.

Telefon 018-17 42 69

Mån–fre: kl. 9.15–11.00

(Vecka 26–33: Tis och tors kl. 9.15–11.00)

E-post: registrator@mpa.se

Referenser

1. Kungl. Ingenjörvetenskapsakademien. Tillväxtmedicin för kliniska studier-Slutrapport från Prövningar för svensk medicin. April 2014 [2015-05-19]. <http://www.iva.se/globalassets/info-trycksaker/provningar-for-svensk-medicin/provningar-for-svensk-medicin-slutrapport.pdf>
2. Regeringen. Statens offentliga utredningar (SOU) 2013:87 - Starka tillsammans. December 2013 [2015-05-19]. <http://www.regeringen.se/content/1/c6/23/09/39/6c0f2d00.pdf>
3. European commission. VOLUME 10 NOTICE TO APPLICANTS Questions & Answers Clinical Trial Documents. April 2006 [2015-05-19]. http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2006/04_2006/clinical_trial_qa_april_2006_en.pdf



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill **du** läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se