

Värt att veta för dig som vill utföra en klinisk prövning

Kliniska prövningar är en central del i utvecklingen av nya medicinska produkter och behandlingsrutiner. De görs för att under välkontrollerade former dokumentera en produkts effekt (eller prestanda för en medicinteknisk produkt) samt säkerhet. Resultaten från kliniska prövningar utgör en viktig del av den dokumentation som krävs för att få ett läkemedel godkänt för försäljning och är ofta ett krav för att en medicinteknisk produkt ska kunna CE-märkas och sättas på marknaden. Försökspersonernas säkerhet är i fokus vid bedömning av en klinisk prövning.

Alla kliniska prövningar som genomförs i Sverige, oavsett om det gäller läkemedel eller medicintekniska produkter, behöver tillstånd från Läkemedelsverket. Enheten för kliniska prövningar och licenser (KP & L) handlägger och utreder varje år cirka 300 ansökningar om tillstånd för klinisk läkemedelsprövning, och tillsammans med Enheten för medicinteknik även ett 30-tal så kallade anmälningar om klinisk prövning av medicinteknisk produkt. Förklaring av termer ses i Faktaruta 1.

”Alla kliniska prövningar som genomförs i Sverige behöver tillstånd från Läkemedelsverket”

Två olika regelverk anger kraven för klinisk prövning

De krav samhället ställer på kliniska läkemedelsprövningar och klinisk prövning med medicintekniska produkter utgår från två skilda EU-regelverk som införlivats i svensk lag. Baserat på dessa har Läkemedelsverket utformat ett flertal föreskrifter, exempelvis Läkemedelsverkets föreskrift (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor. Föreskriften beskriver vilka allmänna krav som ska uppfyllas för att få genomföra en klinisk läkemedelsprövning och vilka dokument en ansökan om klinisk prövning ska innehålla.

På Läkemedelsverkets webbplats finns mer information om kliniska prövningar med läkemedel (www.lv.se/kp) eller medicintekniska produkter (www.lv.se/mt), bland annat en sammanställning över regelverk och ytterligare vägled-

ning till hur man ansöker om/anmäler en klinisk prövning till Läkemedelsverket. Där finns också länkar till den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och *Swedish Standards Institute* (SIS), som har ett stort antal internationellt överenskomna vetenskapliga (tekniska) riktlinjer samlade, som specificerar hur en viss produkts effekt eller prestanda och säkerhet ska dokumenteras.

Flera olika experter bidrar till bedömningen av kliniska prövningar

Procedurerna för att handlägga en ansökan om klinisk läkemedelsprövning eller en anmälan om klinisk prövning med medicinteknisk produkt är likartade. Även om bedömningen av en klinisk läkemedelsprövning respektive en medicinteknisk prövning baseras på två olika regelverk är det övergripande syftet med granskningen detsamma. Syftet är att se till att den kliniska prövningen är utformad så att försökspersonerna skyddas från onödiga risker samt att resultatet av studien blir vetenskapligt korrekt. För medicinteknik är det också viktigt att granska att produkten har de prestanda som tillverkaren uppger.

Det första som sker när ansökan/anmälan kommit in till prövningskansliet på KP & L är en kontroll av att nödvändiga dokument finns med, en så kallad validering. Därefter fördelas ansökningen utifrån typ av produkt samt indikation till olika experter med speciell kompetens att bedöma de olika delarna av ansökan. För till exempel en läkemedelsprövning delas ansökan till farmaciutredare, prekliniker och kliniker samt vid behov även till statistiker och farmakokinetiker (Figur 1). Många av kompetenserna finns inom KP & L, men vid behov kopplas experter från andra enheter på Läkemedelsverket in, exempelvis en kliniker specialiserad på medicintekniska produkter eller med annan specialistkompetens, eller en veterinär (i de fåtal ärenden som gäller klinisk prövning på djur). När delutredningarna är klara görs en sammanvägd bedömning – en så kallad sluthandläggning – av en läkare vid KP & L. För medicintekniska produkter sker den i samråd med läkare vid Enheten för medicinteknik. Denna primära handläggning tar ungefär 30 dagar. Sökanden, eller *sponsorn* som det också kallas, för prövningen har därefter tio dagar på sig att komplettera eventuella brister och oklarheter. Om inga brister identifierats beviljas för en klinisk läkemedelsprövning tillstånd för prövningen. För en medicinteknisk produkt meddelas att det inte finns några hinder för att starta prövningen.



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

Faktaruta 1. Förklaring av termer.

Anmälda organ (notified bodies)

Anmälda organ är fristående aktörer på medicinteknikområdet, ackrediterade av sina medlemsländer. De har delegerats rätten att uttala att en produkt uppfyller regelverkets krav. Tillverkare av medicintekniska produkter kan fritt välja bland de anmälda organ som har kompetens inom det aktuella produktområdet.

CE-märkning

CE-märket är en försäkran från tillverkaren att produkten uppfyller tillämpliga krav i EU:s regelverk för medicintekniska produkter. Bland annat innebär försäkran att produkten har den prestanda tillverkaren uppger och att den kliniska nyttan överväger eventuella risker när produkten används på föreskrivet sätt. För enklare produkter med låg riskklass är det tillverkaren själv som försäkrar att produkten uppfyller de regler som gäller för medicintekniska produkter inom EU. För produkter med medelhög eller hög riskklass ska ett så kallat anmält organ bistå och övervaka tillverkarens arbete med att verifiera att kraven efterlevs, vilket bekräftas med en EC-certifiering. Specialanpassade och egentillverkade medicintekniska produkter CE-märks inte men de ska ändå uppfylla det medicintekniska regelverkets krav.

Referenssäkerhetsinformation (RSI)

Referenssäkerhetsinformationen är en viktig del av dokumentationen av prövningsläkemedlet och utgör underlaget för sponsors bedömning om en allvarlig biverkning av prövningsläkemedlet kan anses vara förväntad. RSI:n är en del av produktresumén eller prövarhandboken och beskriver vilka incidenter (biverkningar) som kan förväntas av prövningsläkemedlet och anger typ, svårighetsgrad och frekvens för kända biverkningar och vilka försiktighetsåtgärder som bör iakttas.

Riskklass

Medicintekniska produkter indelas i olika riskklasser: I, II a, II b och III, utifrån risker som patienten kan utsättas för på grund produktens konstruktion, tillverkningsätt eller användning. Några faktorer som vägs in vid klassificeringen är bland annat användningstid, om produkten är invasiv eller ej och om den avger energi till patienten. Bedömningen kan i regel göras av tillverkaren när det gäller klass I-produkter, men för högre riskklasser sker klassificeringen i samarbete med ett anmält organ.

Sponsor

En fysisk eller juridisk person, vanligen produktens tillverkare, som ansvarar för initiering och planläggning av en klinisk prövning och att den sedan genomförs planenligt. Sponsor svarar för att överenskommelse träffas med huvudmannen för berörd vårdgivare om att genomföra prövningen. Om klinisk prövare och/eller dennes huvudman svarar för initiering och planläggning av prövningen intar dessa rollen som sponsor.

Figur 1. Exempel på vad olika utredare granskar i en ansökan om klinisk läkemedelsprövning.

Statistiker

- Är studiedesignen adekvat och dimensionerad för att besvara studiens frågeställningar?
- Hur ska studien utvärderas?
- Hur hanteras bortfall av patienter?

Kliniker*

- Styrker rationalen behovet av studien?
- Är studiedesignen och utfallsmåtten lämpliga?
- Är inklusions- och exklusionskriterier acceptabla, dosvalet rimligt och metoder/ prover för uppföljning av säkerhet relevanta?
- Är nytta/risk-balansen positiv för studien?
- Är patienten beslutskompetent och kan förstå patientinformationen?

Sluthandläggare*

- Uppfyller protokollet regulatoriska krav, t.ex. god klinisk sed (GCP)?
- Är den övergripande bedömningen att prövningen är godtagbar eller ej?

Farmaciutredare

- Tillverkas, märks och hanteras prövningsläkemedlet på ett säkert och kontrollerat sätt?
- Uppfyller märkningstexten kraven?
- Är läkemedlets kemiska och farmaceutiska egenskaper tillräckligt dokumenterade?

Prekliniker

- Finns stöd för studiens rational inklusive dos-regim samt säkerhet, utifrån *in vitro*-data och relevanta djurmodeller?
- Har potentiellt kliniskt relevanta fynd i tox-studier i djur hanterats i studieprotokollet?

Farmakokinetiker

- Är dosvalet lämpligt för tänkt studiepopulation?
- Finns interaktionsproblematik?
- Finns behov av dosjustering för vissa patientgrupper (t.ex. med nedsatt njur- och leverfunktion)?



Omfattningen av granskningen kan variera, t.ex. beroende på om prövningen gäller en godkänd produkt eller en produkt under utveckling.

* Klinisk bedömning och sluthandläggning görs ofta av samma person (en läkare vid Enheten för kliniska prövningar och licenser). Vid behov konsulteras en regulatorisk utredare eller en specialist utanför enheten.

Om ansökan efter kompletteringen fortfarande inte kan accepteras, eller kompletteringen inte kommit in i tid, avslås/avstyrks ansökan. Normalt tar det maximalt 60 dagar att handlägga en ansökan/anmälan om klinisk prövning. För prövningar med gen- eller cellterapiprodukt, liksom prövningar där genetiskt modifierade organismer ingår är dock handläggningstiden 90 dagar. För xenogen cellterapi finns ingen begränsning i handläggningstid.

I denna artikel återges intervjuer av två medarbetare på myndigheten. Vi hoppas att du som läsare ska få större förståelse för hur arbetet med kliniska prövningar ser ut och varför. Läkemedelsverkets ambition är att myndigheten ska uppfattas mer som ett stöd än som ett hinder för den kliniska forskningen och den enskilda forskaren.



Cecilia Ahlin, klinisk utredare.

Kliniska prövningar av läkemedel

Cecilia Ahlin är docent och specialist i onkologi och gynekologisk onkologi med mångårig klinik- och forskningserfarenhet som onkolog vid Örebro universitetssjukhus. Möjligheten att förkovra sig vetenskapligt inom den snabba utveckling som sker inom området onkologi fick henne att söka sig till Läkemedelsverket, där hon sedan ett år arbetar som klinisk utredare vid Enheten för kliniska prövningar och licenser.

Vilka delar i en prövningsansökan tittar ni särskilt noga på?

Som kliniker gör jag en vetenskaplig och regulatorisk bedömning av de kliniska delarna i en prövningsansökan. Jag tittar till exempel på att det finns en vetenskapligt underbyggd rational för prövningen inklusive vald dosering samt att primära och sekundära utfallsmått är relevanta och valida. Särskilt fokus lägger jag sedan på att stämma av att alla identifierade risker samt potentiella risker har tagits omhand i protokollet. Jag utgår då från produktresumén (om produkten är godkänd) eller prövarhandboken samt prövarens nytta-riskbedömning. Jag bedömer om inklusions- och exklusionskriterier är anpassade till den aktuella patientpopulationen samt att säkerhetsuppföljningen hanterar identifierade och möjliga risker: Är monitoreringen och uppföljningstiden tillräcklig, finns behov av en säkerhetskommitté, finns tydliga stoppkriterier definierade samt finns rutiner för rapportering av incidenter och biverkningar? Som kliniker ansvarar jag också för att utifrån alla delutredningar bedöma den övergripande nytta-riskbalansen för prövningen och fatta beslut om en ansökan kan godkännas. Ibland behöver vi ytterligare information för att kunna fatta beslut och sponsorn har då tio dagar på sig att besvara våra frågor. Ofta är svaren tillräckliga och prövningen blir godkänd.

Inte sällan behövs tvärvetenskapliga diskussioner. Det kan till exempel gälla om det finns stöd från prekliniska data för vald dosregim, om potential för interaktionsrisker är tillräckligt belyst i protokollet eller att produktföroreningar som kan innebära risk för patienten har identifierats. Det kan också vara bra att veta att vi har rutiner för att kvalitets-säkra våra beslut, dels med kollegor med samma specialisering, dels på högre nivå i ett verksgemensamt multidisciplinärt forum.

”Kliniker ansvarar för att bedöma den övergripande nytta-riskbalansen för prövningen”

Enligt din erfarenhet, vad är det oftast för typ av brister du ser i en ansökan från en akademisk prövare?

När det brister i en ansökan handlar det ofta om att dokumentationen, exempelvis protokollet, är otydligt formulerat eller att det finns en osäkerhet kring på vilken detaljnivå data ska beskrivas eller att vissa uppgifter helt enkelt saknas. Det är oftast kopplat till att prövaren är oerfaren i att sätta samman prövningsdokumentationen.

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

Ibland missar sökanden att ange i följebrevet var i ansökningsdokumentationen den så kallade *referenssäkerhetsinformationen* går att hitta. Det kan tyckas vara en petig detalj men att det finns med bidrar till att vi snabbt kan bedöma risknivån av prövningen.

Andra brister kan vara att inklusions- och/eller exklusionskriterierna inte stämmer överens med uppgifterna i produktresumén alternativt prövarhandboken. Det kan till exempel vara att kontraindikationer eller potentiella läkemedelsinteraktioner inte beaktats. Det kan också vara att sponsor inte tydligt redovisat vilka stoppkriterier som gäller för att avbryta behandlingen eller vilka så kallade *”Adverse events of special interest”* man ska vara uppmärksam på under prövningen.

”Gå i förväg igenom vilka regler och lagar du som prövare förväntas följa”

Enheten för kliniska prövningar och licenser får ibland kritik av akademiska prövare som tycker att det ställs onödigt petiga frågor i samband med en prövningsansökan och som anser att Läkemedelsverket hämmar läkemedelsutveckling. Har ni förståelse för denna kritik?

Vi måste vara ödmjuka och ha förståelse för den frustration som vi möter hos läkare som är djupt engagerade i att förbättra vård och behandling av sina patienter. Samtidigt är det vårt ansvar som myndighet att se till att prövningen uppfyller EU-reglerna och de internationellt överenskomna riktlinjer som gäller för kliniska läkemedelsprövningar. Reglerna ska se till att prövningarna utformas så att resultaten har en hög vetenskaplig validitet och inte utsätter patienterna för onödiga risker. Det långsiktiga målet med all klinisk läkemedelsforskning är att patienterna får tillgång till nya ändamålsenliga produkter. De regulatoriska kraven är också desamma oavsett om det är ett företag eller en akademisk prövare som står bakom en prövningsansökan.

Däremot kan vi som myndighet säkert göra ännu mer för att bättre kommunicera vilka kraven är och varför de finns. Eftersom det bara finns utrymme för en frågerunda i proceduren för kliniska prövningar så lägger vi stor vikt vid att formulera tydliga frågor. Ibland kan dessa frågor uppfattas som byråkratiska. Där kanske vi behöver bli mer pedagogiska i motiveringen till våra frågor.

Vad har du då för tips och råd till akademiska prövare som vill göra en klinisk läkemedelsprövning men som inte har så mycket erfarenhet av detta?

Ett generellt råd är att inte tveka att ta hjälp av någon som vet hur man gör. Det kan vara en kollega med erfarenhet av kliniska prövningar. Numera finns också en regional klinisk prövningsenhet vid de flesta universitetssjukhus, dit akademiska prövare kan vända sig för att få hjälp med utformning av studieprotokollet samt ansökan om klinisk prövning. På de flesta universitetssjukhus finns också statistiker som kan hjälpa till med att utforma en bra studiedesign.

Gå också gärna in på vår hemsida för kliniska prövningar (www.lv.se/kp). Där finns mycket matnyttigt för den som behöver sätta sig in i regelverket eller som behöver konkreta råd om hur ett bra protokoll utformas. På vår webbplats finns också svar på vanliga frågor om *Good Clinical Practice* (GCP) och *Good Manufacturing Practice* (GMP) samt länkar till regelverk och vägledningar som berör kliniska prövningar.

Vilka är dina råd vid utformandet av ansökningsdokumentationen?

Var gärna övertydlig. Genom att undvika begrepp som ”enligt klinisk praxis” och istället beskriva i klartext hur till exempel uppföljningen av patienterna kommer att utföras undviks många onödiga frågor.

Lägg ner extra kraft på den övergripande nytta-riskbedömningen i protokollet. Beskriv och diskutera relevansen av alla identifierade och möjliga risker, möjliga situationer som kan uppstå och hur detta kommer att hanteras.

Ta ställning till om fertila kvinnor kan ingå i studien och, om så är fallet, ange vilka krav på graviditetstestning och antikonception som ställs. Bra råd om vad som bedöms som tillräcklig antikonception finns beskrivna i en ny vägledning framtagen av *Clinical Trials Facilitation Group*. Dokumentet *”Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials”* kan laddas ner från *Heads of Medicines Agencies* (HMA) webbplats, www.hma.eu (1).

Gå igenom vilka regler och lagar du som prövare förväntas följa, till exempel riktlinjerna för god klinisk sed (*Good Clinical Practice*, GCP) innan du börjar utforma protokollet och andra dokument i ansökan. Vi har förståelse för att GCP ibland uppfattas som byråkratiskt men det är viktigt att förstå att syftet är att säkerställa försökspersonernas säkerhet och att resultaten från studien blir utvärderbara och solida. Om protokollet är utformat enligt kraven i GCP undviks många onödiga frågor från oss (både vetenskapliga och regulatoriska).

För den som dragit sig för att lägga tid på att utforma och ansöka om läkemedelsprövning vill jag ge rådet att inte se regelverket som ett omöjligt hinder utan som en hjälp till att bedriva forskning med hög kvalitet. Ett bra första steg mot en läkemedelsprövning kan vara att ta kontakt med en kollega med stor erfarenhet av kliniska prövningar för att bolla sin idé, diskutera hur man tar frågeställningen vidare och därefter kontakta den regionala kliniska prövningsenheten för konkret hjälp med utformandet av prövningen och ansökan. På Läkemedelsverket finns också en uttalad vilja att försöka hjälpa akademiska prövare över ribban. Detta gör vi genom att vara tillgängliga för frågor och diskussioner och ge regulatoriskt stöd i form av rådgivningar. Vi erbjuder också kostnadsfria protokollrådgivningar eller vetenskapliga rådgivningar för akademiska prövare. Även om man befinner sig i en tidig fas av utvecklingen så finns det möjlighet att diskutera den fortsatta läkemedelsutvecklingen med oss (exempelvis diskutera farmaceutisk eller preklinisk utveckling eller diskutera särskilda frågor vid utformning av protokollet). Andra anpassningar Läkemedelsverket har gjort i syfte att underlätta för akademiska prövare är att vi kan bevilja kostnadsbefrielse från ansökningsavgiften för klinisk läkemedelsprövning (i dag 45 000 SEK). Vi kan också godta ett att studieläkemedel förskrivs via recept istället för att tillhandahållas kostnadsfritt för de deltagande patienterna (gäller endast godkända läkemedel) och vi kan hjälpa till

med att lägga in biverkningsrapporter i europeiska biverkningsdatabasen, EudraVigilance.

Vad är Voluntary Harmonisation Procedure (VHP)?

Om en prövning ska gå i flera länder i Europa finns möjlighet att få en koordinerad och harmoniserad bedömning i berörda länder genom en procedur kallad VHP. Det är ett samarbetsprojekt mellan läkemedelsmyndigheter inom Europa som utvecklats och drivs genom *Clinical Trials Facilitation Group* (CTFG) under HMA.

I VHP-proceduren skickas ansökan om tillstånd för klinisk läkemedelsprövning till ett särskilt VHP-kansli vid Paul-Erlich Institute i Tyskland. Ansökan ska i stort innehålla samma typ av dokument som vid nationell ansökan om klinisk läkemedelsprövning. Den bedöms av de länders myndigheter som är berörda av prövningen under ledning av en av myndigheterna (så kallad referensmyndighet). VHP-utredningen rekommenderar ett beslut och följs sedan av ett kortare nationellt ansökningssteg där det formella beslutet om tillstånd för prövningen fattas. På vår webbplats för kliniska prövningar finns mer information om vad VHP innebär samt länkar till vägledning om hur du ansöker om en multinationell prövning genom denna procedur.

Vart vänder man sig för råd kring ansökan om till exempel en klinisk prövning?

Det går alltid bra att skicka e-post via registrator@mpa.se eller att ringa till oss. Kontakta kansliet för kliniska prövningar (kontaktinformation finns i Faktaruta 1 på sidan 14) som hjälper dig att komma till rätt person. Vissa grundläggande frågor kan vi besvara direkt, om de är mer komplexa kan vi föreslå att ni ansöker om rådgivning från Läkemedelsverket.



Jan Thorelius, klinisk utredare.

Kliniska prövningar av medicintekniska produkter

Jan Thorelius, klinisk utredare vid Enheten för medicinteknik, svarar här på frågor om kliniska prövningar av medicintekniska produkter. Han har lång klinisk erfarenhet, bland annat som thoraxkirurg vid Akademiska sjukhuset, mångårig erfarenhet av klinisk forskning och har disputerat inom hjärtkirurgi vid Uppsala universitet.

Vad fick dig att välja att arbeta på Enheten för medicinteknik?

Efter över 30 års kliniskt arbete, varav mer än 25 inom hjärtkirurgi, utlystes en intressant tjänst på Läkemedelsverket. Den passade mig bra eftersom jag tidigare inom min kliniska verksamhet arbetat en hel del med högriskprodukter som exempelvis implantat och min avhandling rörde hjärtmetabolism under hjärtkirurgiska ingrepp. Jag trivdes väldigt bra med mitt arbete på sjukhuset, men såg samtidigt denna tjänst som en utmaning och det kändes naturligt och spännande att kunna byta bana efter alla år.

Medicinteknik är ett mycket intressant område. Redan idag finns cirka 500 000 produkter på marknaden och antalet ökar kraftigt. Det mest expansiva området för närvarande är mjukvarusystem, allt från smartphone-appar till komplicerade medicinska informations- och journalsystem.

”En klinisk prövning är en del av den kliniska utvärderingen”

Vad är din roll på Läkemedelsverket?

Den omfattar flera saker, bland annat bedömning och beslutstagande gällande kliniska prövningar, men även vad gäller klinisk utvärdering (varav kliniska prövningar utgör en del av underlaget i den kliniska utvärderingen). Jag har också en rad andra uppgifter, som tillsynsärenden avseende produkter på marknaden, inspektioner av pågående kliniska prövningar och *anmälda organ*. Jag deltar också i expertarbete i olika grupper på svensk respektive EU-nivå och är kontaktperson i ärenden inom och utom Läkemedelsverket. Inte minst roligt är all kontakt jag får med forskare, enskilda och företag som har frågor eller vill diskutera medicinteknik.

När behöver man göra en klinisk prövning med en medicinteknisk produkt?

I korthet, när det inte finns tillräckligt med kliniska data som visar att en produkt uppfyller det medicintekniska regelverkets krav. Innan en medicinteknisk produkt (Faktaruta 2) får sättas på marknaden måste tillverkaren visa just detta. Bland annat ska produktens konstruktion vara dokumenterad, alla tänkbara risker ska ha belysts och hanterats, och det ska finnas kliniska belägg för att produkten fungerar ändamålsenligt och säkert. Tillverkaren visar detta genom att göra en klinisk utvärdering av produkten. En klinisk prövning är en del av den kliniska utvärderingen och måste

Faktaruta 2. Vad är en medicinteknisk produkt?

En medicinteknisk produkt definieras enligt lagen om medicintekniska produkter (SFS 1993:584) som en produkt, vilken enligt tillverkarens uppgift ska användas, separat eller i kombination med annat, för att hos människor

1. påvisa, förebygga, övervaka, behandla eller lindra en sjukdom,
2. påvisa, övervaka, behandla, lindra eller kompensera en skada eller en funktionsnedsättning,
3. undersöka, ändra eller ersätta anatomin eller en fysiologisk process, eller
4. kontrollera befruktning.

Om en produkt uppnår sin huvudsakligen avsedda verkan med hjälp av farmakologiska, immunologiska eller metaboliska medel är den dock inte en medicinteknisk produkt utan ett läkemedel och behandlas efter lagar och föreskrifter som avser sådana.

görs om det inte redan finns kliniska data i form av vetenskaplig litteratur eller tidigare prövningar som räcker. Generellt gäller att produkter i låg *riskklass* (klass I, exempelvis plåster och glasögon) oftast kan *CE-märkas* utan klinisk prövning, medan implantat och högriskprodukter (klass III, exempelvis pacemakers och hjärtklaffar) i de allra flesta fall ska utvärderas i klinisk prövning. Även många produkter i medelhög riskklass (klass II a och II b) genomgår kliniska prövningar eftersom andra kliniska data som visar att regelverkets krav uppfylls inte är tillräckliga. Centralt är att en klinisk prövning alltid är nödvändig när uppgifter om produktens prestanda, säkerhet och kliniska nytta inte kan fås på annat sätt än att utvärdera produkten på människa. En klinisk prövning ska även göras på en redan CE-märkt produkt för att kunna utöka eller ändra produktens användningsområde. Med några få undantag (som finns beskrivna på vår webbplats) ska alla kliniska prövningar med medicintekniska produkter anmälas till Läkemedelsverket samt till etikprövningsnämnden.

”Oavsett om man är akademisk prövare eller företag gäller samma regler”

Hur går en utredning av en anmälan om medicinteknisk prövning till, vilka delar tittar ni särskilt noga på?

Ansvar för att handlägga och bedöma en anmälan om medicinteknisk prövning delas mellan Enheten för kliniska prövningar och licenser (KP & L) och Enheten för medicinteknik. Flera olika experter – vanligtvis en kliniker, prekliniker och statistiker – granskar att produkten och prövningen uppfyller regelverkets krav. Viktiga aspekter som jag granskar är till exempel vilka risker som identifierats i riskanalysen för produkten, att steriliseringsmetoden är kontrollerad så att det inte finns risk för infektion, att valda så kallade *endpoints* är relevanta, hur patienterna följs med avseende på säkerhet och att uppföljningstiden är adekvat. Jag tittar också på om patientdokumentationen är relevant och lätt att förstå, om brukarhandledningen är tillräckligt välutformad och hur man har angett att eventuella tillbud kommer att handläggas.

Till sist görs även här en sammanvägd bedömning, en sluthandläggning, av utredare vid KP & L i samråd med utredare vid medicintekniska enheten. I den händelse att kraven på dokumentationen inte uppfylls kommer vi att begära in ytterligare information eller komma med krav på ändringar. Därefter kommer vi med ett yttrande, som formuleras på så sätt att Läkemedelsverket antingen inte ser några hinder för prövningen att genomföras, eller att det finns hinder. Oavsett om man är akademisk prövare eller företag gäller samma regler, att prövningar ska genomföras i enlighet med det medicintekniska regelverkets krav.

Vad är det oftast för typ av brister du ser i en anmälan om medicinteknisk prövning?

Några särskilda tips och råd du vill dela med dig av?

Det viktigaste rådet inför prövning av en medicinteknisk produkt lyder helt kort: Gör rätt från början! Ett viktigt initialt steg är att studera hur en klinisk prövningsanmälan för medicinteknik ska vara utformad. En introduktion till detta hittar man på vår webbplats, www.lakemedelsverket.se/mt.

Eventuella brister i anmälan är ofta kopplat till hur erfaren sponsorn är i att utforma anmälningsdokumentationen. Företag med stor erfarenhet av medicintekniska prövningar har sällan problem med att sätta ihop dokumentationen så att det tydligt framgår att produktspecifika krav har uppfyllts och att prövningen är utformad i enlighet med god klinisk sed för medicintekniska produkter. Däremot har mindre erfarna sponsorer, som enskilda forskare och mindre företag, inte alltid tillgång till hjälp med att skriva dokumentationen. För dessa är det inte ovanligt att det behövs en omfattande process med kompletteringar och ändringar för att Läkemedelsverket ska kunna godta dokumentationen. Ett råd till en mindre erfaren sponsor är därför att tidigt i utvecklingsprocessen etablera ett samarbete med ett konsultföretag eller ett anmält organ.

De flesta regulatoriska avvikelser brukar återfinnas i prövningsplanen, *Clinical Investigational Plan* (CIP), eller handla om att uppgifter inte är samstämmiga mellan de olika dokumenten eller mellan anmälan om medicinteknisk prövning och ansökan till etikprövningsnämnd.

Läkemedelsverket får ibland kritik från akademiska prövare om att vi ibland upplevs som byråkratiska och hämmande för produktutveckling – hur ser du på det?

Det är helt klart så att det medicintekniska regelverket upplevs som krångligt av många, och att skriva anmälningsdokumentationen på ett sätt som följer kraven är komplicerat. Vi brukar då förklara regelverket och förtydligar att tillverkaren har det fulla ansvaret för sin produkt, samt att tillverkaren tillsammans med det anmälda organet är ansvarig för hur prövningen ska designas. Det är viktigt att komma ihåg att regelverkets syfte är att se till att användarna får tillgång till säkra och ändamålsenliga produkter. I korthet innebär det att de inte får äventyra tillstånd och säkerhet hos patienter eller andra, att de ska ha de prestanda som tillverkaren angivit och att oönskade sidoeffekter måste vara godtagbara när de vägs mot produktens avsedda prestanda.

En ny EU-gemensam förordning är på gång för medicintekniska produkter. Hur tror du det kommer att påverka ert arbete?

Den nya förordningen för medicintekniska produkter är inte klar och frågan är därför omöjlig att svara på. Ett av syftena med förordningen är dock en strävan att, med bibehållna krav för produkterna, underlätta för små och medelstora företag (SME) att vara verksamma inom EU. Detta är relevant, eftersom majoriteten av alla medicintekniska produkter kommer från SME. Exakt vad det innebär för vårt arbete med bedömning av kliniska prövningar återstår att se.

”Läkemedelsverket lämnar inte ut information om pågående prövningar till utomstående”

Vart ska man vända sig vid frågor om medicintekniska produkter och prövningar av dessa?

För allmänt hållna frågor kan man lämpligtvis börja med att läsa om medicinteknik på Läkemedelsverkets webbplats. Där finns bland annat en sida med frågor och svar respektive information om kliniska prövningar för MT-produkter. Det går också bra att skicka e-post eller ringa till Enheten

för medicinteknik. För frågor gällande en specifik pågående prövning går all kommunikation via sluthandläggaren på KP & L. Det kan vara bra att veta att Läkemedelsverket inte lämnar ut någon information angående pågående prövningar till utomstående.

För frågor rörande specifika frågeställningar och/eller råd inför prövningar som rör medicinteknisk produkt har inte Läkemedelsverket möjlighet att erbjuda vetenskaplig/regulatorisk rådgivning utan detta ligger inom ansvarsområdet för tillverkaren och det anmälda organet. Det finns även konsultföretag med speciell inriktning mot medicinteknik som kan anlitas för rådgivning. Undantaget är frågor om kvalificering, det vill säga frågor som rör om en produkt är en medicinteknisk produkt eller inte. Då vänder man sig till oss på Läkemedelsverket.

Vilken roll har Läkemedelsverket i utvecklingen av medicintekniska produkter innan en produkt är CE-märkt (jämfört med anmält organ)?

Det är tillverkaren och, för alla produkter utom klass I-produkter, det anmälda organet som helt och fullt ansvarar för utveckling och CE-märkning av medicintekniska produkter. Läkemedelsverket är inte involverat i denna process, men som tillsynsmyndighet för dessa produkter ansvarar vi för att bedöma om hinder finns för att göra en klinisk prövning med sådan produkt. Den kliniska utvärderingen ska hållas uppdaterad av tillverkaren även när produkten finns på marknaden. Vid behov ska tillverkaren vidta nödvändiga åtgärder i händelse av att det inträffar olyckor eller tillbud. Läkemedelsverket utövar tillsyn över att tillverkaren fullföljer sina plikter enligt regelverket.

Indirekt kan vi också påverka utvecklingen av medicintekniska produkter genom att vi är representerade i arbetet med standarder. På så sätt kan vi bidra till att ändamålsenliga krav ställs på produkterna.

Referens

1. Heads of Medicines Agencies: Clinical Trial Facilitation Group. Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials. 2014-09-15 [2015-05-05]. http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2014_09_HMA_CTFG_Contraception.pdf



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