



approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • c
efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • ho
• information • inspection • laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medic
narcotics • public health • quality • registration • regulations • reliability • risk/benefit • safety • sci
standardisation • transparency • vigilance • approvals • authorisation • clinical trials • communicat
competence • cosmetics • dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines •
harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • information • inspection • laboratory

ÅR: 2013

Tillsynsrapport från Läkemedelsverket

Område: GMP och GDP Industri

Dnr: 6.2.1-2014-030252

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

Sammanfattning	2
Syfte	2
Förutsättningar/Bakgrund	2
Genomförandet.....	4
Resultat.....	5
Läkemedelverkets analys och bedömning	8
Referenser	8
Frågor	8

Sammanfattning

Företag som tillverkar eller handlar, med läkemedel eller aktiva substanser, ligger inom Läkemedelsverket tillsyn. Detsamma gäller företag med närliggande verksamhet, t.ex. kvalitetskontrolllaboratorier som gör analyser som ligger till grund för frisläppning av läkemedel till marknaden. Tillsynen inom dessa område sker främst genom inspektioner på plats, men även genom administrativ tillsyn, så som granskning av nyansökningar och anmälan om förändringar. Läkemedelsverkets inspektioner sker även internationellt, fristående eller i samarbete med andra läkemedelsmyndigheter i Europa. Under 2013 skedde 150 inspektioner varav 17 i utlandet.

Under 2013 har delar av regelverket för god tillverknings- och god distributionssed uppdaterats. Ett helt nytt regelverk för importörer och distributörer av aktiv substans till humanläkemedel samt för förmedlare av humanläkemedel har trätt i kraft.

Syfte

Läkemedelsverket vill med denna rapport beskriva myndighetens arbetssätt för tillsyn av läkemedelsindustrins följsamhet till god tillverknings- och distributionssed (GMP¹/GDP²), dvs. tillsyn av läkemedelstillverkare (omfattar även import och frisläppning från länder utanför EU/EES (Europiska ekonomiska samarbetsområdet)), tillverkare av aktiv substans (API³), API-aktörer (import och distribution av API), partihandel dvs. förvaring och distribution av läkemedel, förmedlare av humanläkemedel samt fristående kvalitetskontrolllaboratorier.

Rapporten ska också sammanfatta de genomförda tillsynsinsatserna och deras resultat. Den öppna redovisningen syftar till att öka möjligheten för läkemedelsindustrin att dra generella lärdomar, samtidigt som informationen blir tillgänglig för andra aktörer och intresserade. Läkemedelsverket driver ett synsätt med riskbaserat urval, i ett livscykelperspektiv. De redovisade resultaten i rapporten är en viktig del i syftet att rikta framtida tillsynsinsatser till de delar där tillsynen gör mest nytta.

Förutsättningar/Bakgrund

Läkemedelsverkets tillsyn av läkemedelstillverkning och partihandel ska bidra till en hög säkerhet för läkemedelsanvändare. I krav ställda genom lagar och regler av Riksdagen,

¹ Good Manufacturing Practise

² Good Distribution Practise

³ Active Pharmaceutical Ingredient

Regeringen och EU-institutioner, beskrivs periodiskt återkommande tillsyn i form av inspektion av läkemedelstillverkare, API-tillverkare och partihandlare. Läkemedelstillverkare och API-tillverkare ska inspekteras minst vart tredje år. Partihandlare ska däremot inspekteras minst vart femte år.

Tillsyn av API-aktörer och förmedlare av humanläkemedel är ett nytt område för Läkemedelsverkets tillsyn. Regelverket föreskriver inte att dessa aktörer inspekteras regelbundet, utan urvalet görs riskbaserat. Ingen av dessa har ännu inspekterats mer än en gång.

Inspektion görs även av läkemedelstillverkare och API-tillverkare i länder utanför EU/EES. Detta sker på uppdrag av den europeiska läkemedelsmyndigheten – EMA, eller på förfrågan av tillverkarna själva.

Samordnade inspektioner med andra discipliner på Läkemedelsverket ökar förutsättningarna att kontrollera tillämpning och implementering av lagar och regler inom relevanta områden inom läkemedelsindustrin vilket ger synergieffekt. Detta gäller till exempel inspektioner tillsammans med GCP-inspektörer, apoteksinspektörer och narkotikainspektörer.

Riktad tillsyn förekommer då man i det nationella myndighetsarbetet identifierat brister gentemot GMP eller GDP. I dessa fall tidigareläggs en ordinarie inspektion, eller så görs en extra inspektion av en aktör med fokus på de brister som identifierats.

Då stora delar av tillsynen sker som periodiskt återkommande inspektioner finns en tydlig återkoppling över längre tid mellan Läkemedelsverket och läkemedelsindustrin, där Läkemedelsverkets tolkning av regelverket och industrins implementering av denna tolkning kan bli tydlig och effektiv. I detta finns ett lärande och ett utbyte av information både för myndigheten och för läkemedelsindustrin.

Tillsynen av GMP och GDP hos läkemedelsindustrin regleras av läkemedelslagen (1992:859), läkemedelsförordningen (2006:272), lagen (2009:366) om handel med läkemedel, förordningen (2009:659) om handel med läkemedel, samt av läkemedelsverkets föreskrifter. Lagar, förordningar och föreskrifter implementerar regler kring tillsyn som beskrivs i flera EU-direktiv: 91/412/EEC, 92/25/EEC, 2001/20/EC, 2001/82/EC, 2001/83/EC.

Läkemedelsverkets tillsyn utgår från riktlinjer avseende GMP så som de anges i EudraLex volym 4 (EU Guidelines to Good Manufacturing Practices - Medicinal products for human and veterinary use) och för GDP så som de anges i Riktlinjer av den 5 november 2013 för god distributionssed för humanläkemedel (Text av betydelse för EES) (2013/C 343/01).

Under året har följande nya regelverk trätt i kraft:

Riktlinjerna för god distributionssed (GDP) utfärdades den 7 mars 2013 och trädde i kraft 6 månader senare. Den 5 november 2013 utfärdades en mindre korrektion av reglerna, gällande omedelbart. De nya riktlinjerna är en kraftig uppdatering av tidigare EU-riktlinjer för GDP.

I riktlinjerna för god tillverkningsed (GMP) har under året följande kapitel uppdaterats:

- Kapitel 1 Kvalitetssystem, den 31 januari
- Kapitel 7 Verksamhet som lagts ut på entreprenad, den 31 januari
- Annex 2 Tillverkning av biologiska aktiva substanser och läkemedel, den 31 januari

Följande nationella lagar och regelverk har ändrats eller utfärdats under året, samtliga gällande den 1 mars:

- Läkemedelslagen (1992:859)
- Läkemedelsförordningen (2006:272)
- Lagen (2009:366) om handel med läkemedel
- Förordningen (2009:659) om handel med läkemedel
- Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2004:6) om god tillverkningssed för läkemedel uppdaterat i och med LVFS2013:5
- Föreskrifter om partihandel (LVFS 2009:11) uppdaterats i och med LVFS 2013:2
- Föreskrifter (LVFS 2013:3) om förmedling av humanläkemedel
- Föreskrifter (LVFS 2013:4) om verksamhet med aktiva substanser avsedda för humanläkemedel

En remiss på ett förslag till nya föreskrifter för partihandel av läkemedel gick ut den 20 december 2013, dnr 3.1-2013-108286. De nya partihandelsföreskrifterna ersätter tidigare föreskrifter och syftar främst till att underlätta tolkningen av regelverket gentemot den nya riktlinjen för GDP.

De nya reglerna låg till grund för valet av fokusområden under 2013. Dessa publicerades i tillsynsplanen för tillverkare och partihandlare med läkemedel den 21 maj 2013, dnr 6.2.1-2013-045927. Fokusområdena var läkemedelstransporter, samt de typer av aktörer som är nya för Läkemedelsverkets tillsyn, dvs. API-aktörer (API-importörer och API-distributörer) och förmedlare av humanläkemedel.

Genomförandet

Tillsyn genomförs på ett riskbaserat sätt men inkluderar även periodiskt återkommande inspektioner. Riskbedömningen syftar främst till att bestämma omfattning och frekvens på inspektioner av ett visst tillsynsobjekt. Riskbedömningen av tillsynsobjekten baseras framförallt på tidigare inspektionsutfall, men kan även påverkas av signaler från t.ex. vården, patienter, branschen, andra myndigheter eller andra delar av Läkemedelsverket. Läkemedels- och API-tillverkare kommer dock att inspekteras minst vart tredje år och partihandlare minst vart femte år oberoende av riskbedömningen med anledning av de legala kraven på periodisk återkommande inspektioner.

Planeringen genomförs enligt Läkemedelsverkets interna instruktioner som är baserade på EMA:s ”Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information”. I de flesta fall informeras tillsynsobjekten om en kommande inspektion, men även oanmälda inspektioner kan förekomma.

Till varje inspektion planeras antalet inspektionsdagar och antalet deltagande inspektörer på ett riskbaserat sätt. Inspektörerna informerar tillsynsobjektet om inspektionens omfattning och syfte innan inspektionsbesöket och på öppningsmötet som alltid inleder en inspektion (för oanmälda inspektioner bara på öppningsmötet). Under inspektionen granskar inspektörerna kvalitetssystem, arbetssätt och lokaler och gör då fynd som kan omfatta avvikelser från gällande god tillverknings- eller distributionssed.

Då inspektionen har genomförts, går inspektörerna avslutningsvis igenom funna avvikelser med sakkunnig och andra företrädare för det granskade tillsynsobjektet. En skriftlig rapport, inklusive redovisning av klassificerade avvikelser, skrivs alltid efter genomförd inspektion

och delges objektet. Normalt sker detta inom 30 dagar. Avvikelserna klassificeras som avvikelser, större avvikelser eller kritiska avvikelser enligt definition som överenskommit inom EU/EES. En kritisk avvikelse kan innebära att produkt dras in från marknaden och att utleveranser måste upphöra tills dess att avvikelsen har åtgärdats.

Under en inspektion kan inspektörerna även göra s.k. observationer, vilka inte behöver besvaras. Detta sker då det inte finns en tydlig referens i regelverket att lägga en noterad brist eller svaghet mot. De kan också utgöra en rekommendation till förbättring.

Företaget åläggs normalt att skicka in en åtgärdsplan för funna avvikelser inom 30 dagar efter det att man har fått Läkemedelsverkets inspektionsrapport. Läkemedelsverket bedömer företagets åtgärdsplan och vid positivt utfall av bedömningen utfärdar Läkemedelsverket, senast 90 dagar efter genomförd inspektion ett nytt tillstånd och/eller certifikat. Efter ett avslutat inspektionsärende utförs en riskbedömning av utfallet som sedan ligger till grund för tidpunkten för kommande inspektion.

Resultat

Generellt

Antalet aktörer i Sverige med tillverkningsstillstånd och partihandelstillstånd var 129 respektive 271 stycken under 2013. Under det gångna året ansökte 12 företag om partihandelstillstånd varav 4 stycken som redan hade apotekstillstånd. 3 företag ansökte om tillverkningsstillstånd. På företagens egen begäran återkallades 10 stycken partihandelstillstånd under 2013.

Tillsyn genomfördes hos 150 st läkemedels- och API-tillverkare, partihandlare och API-aktörer, varav 17 stycken internationella inspektioner i länder utanför EU/EES. Detta omfattade totalt 256 inspektionsdagar under 2013. 4 av dessa inspektioner var oanmälda.

Under året gjordes 5 uppföljningsinspektioner, för att återkoppla till tidigare inspektioner som resulterat i antingen många eller komplicerade avvikelser. Vid en sådan inspektion följer Läkemedelsverket upp de av tillsynsobjektet föreslagna åtgärdsplaner, men även andra delar av verksamheten kan granskas. Rapporten från en uppföljningsinspektion är normalt mindre omfattande och fokuserar på åtgärder från tidigare avvikelser. Sammantaget bedömer Läkemedelsverket att de företag som fått uppföljningsinspektioner kunnat visa att tidigare avvikelser åtgärdats i tillräcklig omfattning.

Kravet på s.k. *written confirmation* för API blev gällande 1 juli 2013. Läkemedelsverket analys är att kravet inte har påverkat försörjningssituationen för API på grund av detta. Däremot har Läkemedelsverket fått kännedom om enstaka försäljningsproblem som har uppstått på grund av kravet då myndigheterna i producentlandet inte har kunnat utfärda *written confirmation*. Huvudorsaken till problemet är att olika klassificeringsprinciper för API föreligger mellan EU och dessa länder.

I maj 2013 arrangerade Läkemedelsverket ett s.k. sakkunnsforum. Här deltog 130 sakkunniga och kvalitetsansvariga personer för svenska läkemedelstillverkare och API-tillverkare. Sakkunnsforum syftar till att ge inspektörerna på Läkemedelsverket ett ansikte hos deltagarna, samt att kunna förmedla myndighetens synsätt på nya eller svåra frågor. Vid

detta sakkunnigforum låg fokus på nyheter i GMP och det nya regelverket kring API-hantering.

Avvikelser

Vid inspektionerna under 2013 noterades ca 1600 avvikelser, av dessa var drygt 110 större och 2 kritiska. Utöver avvikelser noterade inspektörerna ca 130 observationer. Drygt 1000 avvikelser berörde GMP, dvs. tillverkning av läkemedel, nästan 500 berörde GDP, dvs. partihandel, drygt 100 berörde tillverkning av API. Övriga avvikelser utgör en mindre volym av totala antalet och berörde områden som narkotikahantering, extemporetillverkning (tillverkning av läkemedel för en enskild patient på apotek) och hantering av kliniskt prövningsläkemedel m.m.

Uppdaterade regelverk

De regelverk som uppdaterats under 2013 har under året fått särskild uppmärksamhet under inspektioner. Dessa är GMP kapitel 1 (kvalitetssystem), GMP kapitel 7 (verksamhet som lagts ut på entreprenad), GMP annex 2 (tillverkning av biologiska aktiva substanser och läkemedel), hantering av API, samt GDP. Jämfört med 2012 har fler avvikelser lagts mot kapitel 1, kapitel 7 och API. För GDP saknas data för 2012 och för annex 2 är antalet avvikelser för få för att tillåta en relevant jämförelse. Följsamheten hos de inspekterade företagen kring dessa områden bedöms god, men implementering av de nya reglerna sker i vissa fall för sent. Det är också möjligt att ökningen i antalet avvikelser kring ett visst område beror på att uppmärksamheten fokuseras vid dessa områden under inspektionerna.

GMP

Avvikelser från GMP-riktlinjerna berör främst dokumentation (kapitel 4), produktion (kapitel 5) och lokaler och utrustning (kapitel 3).

Den vanligaste avvikelserna kring dokumentation berör referens 4.8, vilken handlar om att dokumentera aktiviteter då de utförs på ett sätt så att aktiviteterna blir spårbara. Den vanligaste avvikelserna kring produktion berör referens 5.13, som handlar om märkning av lokaler och utrustning med aktuell status, t.ex. om en utrustning är ren eller smutsig eller ett kärl innehåller godkänd produkt eller sådan som är under arbete. De vanligaste avvikelserna avseende lokaler och utrustning är referens 3.18 som handlar om att lager och förråd ska vara tillräckliga för att tillåta ordningsam förvaring och referens 3.34 som handlar om att utrustning ska vara anpassad och underhållen för sin användning, t.ex. om utrustningen är trasig.

Den referens som har allra flest avvikelser är 1.4 i kapitel 1 (kvalitetssystem). Denna referens beskriver nödvändiga komponenter i kvalitetssystemet och har uppdaterats under 2013.

GDP

Avvikelser från regelverket kring GDP refereras mot både Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS2009:11) om partihandel med läkemedel och mot GDP-riktlinjerna.

De vanligaste avvikelserna gäller vilka styrande instruktioner som ska finnas hos en partihandlare och vad som ska ingå i en partihandlares kvalitetsystem. Flera avvikelser gäller även lokaler och förvaringsförhållanden.

API-tillverkning

Avvikelser kring API-tillverkning refereras till GMP-riktlinjerna del II. Avvikelserna berör främst lokaler (kapitel 4), dokumentation (kapitel 6) och kvalitetssystem (kapitel 2).

Den vanligaste avvikelserreferensen för lokaler 4.10 som gäller att lokaler skall bara byggda för att tillåta rengöring, underhåll och användning, samt undvika kontamination. För dokumentation är 6.14 vanligast och handlar om hur aktiviteter dokumenteras på ett spårbart sätt. För kvalitetssystem är referens 2.14 vanligast och handlar om tillverkarens system för hantering av avvikelser.

2013-års resultat i siffror:

<i>Antal inspektioner</i>	
GMP/API nationellt	59
GMP/API internationellt	17
GDP nationellt	74
<i>Antal avvikelser</i>	
Avvikelser GMP	1025
Avvikelser API	112
Avvikelser GDP	478

Fokusområden

Tillsynsplanen för 2013 beskriver nedanstående fokusområden. Under året har tillsynen av dessa områden fått extra uppmärksamhet vid inspektioner. Ett sammandrag av Läkemiddelsverkets iakttagelser för respektive område beskrivs nedan.

Läkemedelstransporter

Den absoluta majoriteten av tillverkare och partihandlare köper in transporttjänster. Dessa erbjuds av företag inom logistik. Ansvar för läkemedelstransporter måste enligt gällande regelverk vara reglerat, vilket normalt sker genom avtal mellan parterna. I de flesta fall har avsändande aktör ansvaret för transporten fram till mottagande aktör.

Det största antalet enskilda läkemedelstransporter sker mellan partihandlare och detaljhandlare, dvs. sista steget fram till apotek eller försäljningsställe för vissa receptfria varor.

Avvikelser kring transporter rör främst ansvarsregleringen mellan transportören och läkemedelsföretaget i avtalet mellan parterna. Flera avvikelser berör även validering av temperaturförhållanden under transporten.

API-importörer, API-distributörer och förmedlare av humanläkemedel

Under 2013 har 3 API-distributörer inspekterats. Dessa utgör 75 % av de API-aktörer som anmälts enligt de nya reglerna och som inte redan inspekteras av Läkemiddelsverket i egenskap av API-tillverkare, partihandlare eller läkemedelstillverkare.

De inspekterade API-distributörerna har omfattande verksamhet och levererar till stora delar av den svenska läkemedelsindustrin. Ingen av API-distributörerna hanterar öppen produkt, dvs. utför ingen ompackning eller dispensering av API. Därför är risken låg att kontamination sker.

Antalet inspekterade API-aktörer är för få för att tillåta en diskussion kring funna avvikelser.

Totalt har 28 API-aktörer anmält sig till Läkemedelsverket, de flesta är redan föremål för inspektion i egenskap av API-tillverkare, läkemedelstillverkare eller partihandlare.

Ingen anmälan om förmedling av humanläkemedel har under 2013 inkommit till Läkemedelsverket.

Läkemedelverkets analys och bedömning

Tillverkare och partihandlare i Sverige uppvisar god följsamhet med regelverket. Eftersom tillsyn sker regelbundet, med ordinarie inspektioner och i vissa fall som uppföljningsinspektioner snabbt efter en ordinarie inspektion, finns en väl etablerad kontakt mellan företag och Läkemedelsverket. Företagen får en kontinuerlig kontroll av sin följsamhet mot regelverket och Läkemedelsverket kan följa hur tolkningen av regelverket implementeras.

Antalet giltiga tillstånd till tillverkning och partihandel är relativt konstant och nyansökningar balanserar återtaganden.

Regelverket kring tillverkning av läkemedel uppdateras kontinuerligt, så även under 2013. Regelverket kring partihandel fick i och med de nya riktlinjerna kring GDP en harmonisering inom EU/EES. De nya GDP-riktlinjerna stämmer dock bra med det befintliga regelverket i Sverige, varför omställningen för svenska partihandlare varit smidig. Det nya regelverket kring API-hantering resulterade i att 4 nya aktörer anmälde sig till Läkemedelsverket, som inte tidigare låg inom befintlig tillsyn.

Referenser

Tillsynsplan för tillverkare och partihandlare med läkemedel 2013: Dnr: 6.2.1-2013-045927

Frågor

Tillsynsrapporten är framtagen av verksamhetsområde Tillsyn, enhet: Inspektion av industri och sjukvård.

Läkemedelverket publicerar Tillsynsrapporter 2013 inom följande områden:

- Öppenvårdsapotek
- Detaljhandel med vissa receptfria läkemedel
- Farmakovigilans
- GMP och GDP Industri
- GMP Sjukvård
- Kliniska prövningar (GCP)
- Narkotika, narkotikaprekursor och sprutor & kanyler
- Godkända läkemedelsprodukter
- Kosmetiska produkter
- Medicinteknik

Frågor om tillsynsrapporten besvaras av: Tor Gråberg, enhetschef och Peter Aullo, gruppchef, tel: 018-17 46 00, registrator@mpa.se.

Ytterligare information om verksamheten se www.lakemedelsverket.se.