



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: Kliniska prövningar

Dnr: 6.3-2014-030250

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 |
| Två av de fem fokusområdena har avslutats, medan övriga tre fortsätter under 2014. | 2 |
| Syfte | 2 |
| Förutsättningar/Bakgrund | 2 |
| Genomförandet..... | 4 |
| Resultat..... | 4 |
| Läkemedelverkets analys och bedömning | 6 |
| Referenser | 7 |
| Frågor..... | 7 |

Sammanfattning

Tillsyn av kliniska prövningar utförs av Läkemedelsverket såväl nationellt som internationellt. Tillsynen av kliniska prövningar i Sverige utgår ifrån ett riskbaserat tankesätt medan internationella inspektioner initieras av EMA och kan vara såväl rutininspektioner som riktade i de fall man har anledning att tro att brister förekommer. Vanligtvis är inspektionerna kopplade till en specifik klinisk prövning och inte till prövningsplatsen i sig, även om regelbundet återkommande inspektioner kan förekomma, t ex på etablerade prövningscentra för First in Human-studier.

Nationellt utfördes 11 inspektioner, varav 7 inom ramen för årets fokusområden: kliniska prövningar på utsatta patientgrupper, medicintekniska kliniska prövningar, små/medelstora företag med klinisk prövningsverksamhet och kliniska prövningsläkemedel. Övriga 4 inspektioner gällde t.ex. riktade inspektioner och inspektion av kliniker som utför First in Human-prövningar. Under året har vi dessutom utfört 25 internationella inspektioner på uppdrag av EMA, med anledning av 10 ansökningar om marknadsföringsgodkännande inom EU.

Två av de fem fokusområdena har avslutats, medan övriga tre fortsätter under 2014.

Syfte

Läkemedelsverket vill med denna rapport beskriva myndighetens arbetssätt för tillsyn av kliniska prövningar samt sammanfatta de genomförda tillsynsinsatserna och resultatet. Den öppna redovisningen syftar till att öka möjligheten för de som initierar och utför kliniska prövningar att dra generella lärdomar, samtidigt som informationen blir tillgänglig för andra aktörer och intresserade.

Läkemedelverket 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

Ambitionen är att utöva tillsyn på ett sätt som ger en god bild av hur följsamheten till GCP är i såväl nationella som internationella kliniska prövningar, och att bidra till ökad kvalitet och säkerhet framförallt inom områden med identifierade behov. Under 2013 arbetade tre läkemedelsinspektörer med GCP-tillsyn.

Nationell tillsyn:

Det potentiella antalet objekt för inspektion i Sverige är högt vilket gör det omöjligt att utöva inspektion på samtliga provningsplatser. Därför utgår upplägget för tillsynsverksamheten från ett riskbaserat arbetssätt, för att optimera interna resurser och fokusera på områden där kvalitetsförbättringar kan göra stor skillnad för patientsäkerhet eller vetenskapligt värde. Antalet ansökningar för att starta kliniska provningar i Sverige ligger sedan några år tillbaka runt 300-350 per år, och andelen genomförda nationella inspektioner har legat runt 15 per år.

Internationell tillsyn:

Mängden förfrågningar om internationella GCP-inspektioner på uppdrag av EMA ökar för varje år. Vid internationella inspektioner bestäms tillsynsupplägg av EMA, och kan innebära såväl riktade inspektioner som rutininspektioner av kliniker, sponsorer, eller CRO-företag (Contract research organisation) runt om i världen. I de fall en inspektion rekommenderas och Läkemedelsverket agerar som rapportör eller co-rapportör för ansökan om marknadsföringsgodkännande, tillfrågas i första hand GCP-inspektörer från Sverige för utförandet av dessa inspektioner.

Fokusområden 2013 inom Nationell tillsyn:

Kliniska provningar på utsatta patientgrupper:

Under 2012 påbörjades en genomgång av provningar där barn ingår. Genomgången ledde under 2012 till ett antal inspektioner inom området barnonkologi. Under 2013 planerades ytterligare inspektioner med målsättningen att alla landets större kliniker med provningar inom barnonkologi skulle genomgå inspektion.

Medicintekniska kliniska provningar:

Varje år anmäls 25-30 kliniska provningar med medicintekniska produkter i Sverige. De kliniska provningarna är ofta av invasiv karaktär, i form av implantat avsedda att stanna kvar i kroppen under en mycket lång tid. Inom det medicintekniska området har standarden för kliniska provningar (Good Clinical Practice) utvecklats under senare år. Den nyaste EN ISO 14155:2011 (Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice) är mer detaljerad än tidigare version och är harmoniserad mot de medicintekniska direktiven. ISO standarden har inte status som lagstiftning, men pekar dock tydligt på vilken kvalitetsnivå som förväntas, och många företag väljer också att följa denna. Läkemedelsverket påbörjade 2012 ett samarbete mellan Inspektionsenheten och Enheten för Medicinteknik gällande inspektioner av pågående kliniska provningar inom det medicintekniska området. Inspektionerna fokuserar på provningar med invasiva produkter som innebär högre risk för patienterna. Under 2013 planerades ytterligare inspektioner inom området.

Små/medelstora företag med klinisk provningsverksamhet:

Små till medelstora företag med en ännu relativt begränsad erfarenhet av kliniska provningar har förmodligen ännu inte genomgått GCP-inspektion från någon svensk eller utländsk myndighet. Under 2013 kontaktades ett antal sådana företag för att få information om deras kliniska verksamhet, och ett antal inspektioner planerades för att undersöka kvalitetsnivån och förhoppningsvis bidra till ökade möjligheter för nya läkemedel att nå den svenska marknaden.

Kliniska provningsläkemedel:

Sponsorn av en klinisk provning har ansvar att förse klinikerna med provningsläkemedel, och i detta har både tillverkare, distributörer och apotek ofta en roll på vägen. Apotekens förhållande gentemot sjukvården - och därmed de nya rutinerna för sjukvårdens läkemedelsförsörjning - har förändrats i och med apoteksomregleringen. Den roll som

apoteken har här kan i vissa fall även utföras av partihandlare. De nya förhållandena regleras bl a i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:19) för kliniska läkemedelsprövningar på människor. För att följa upp följsamheten till de nya reglerna planerades under 2013 GCP-tillsyn tillsammans med GMP-inspektörer inom olika led av distributionskedjan, såsom partihandel och apotek.

Fokusområde 2013 inom Internationell tillsyn:

EMA initierade inspektioner

GCP-funktionen deltar i det internationella inspektionsarbetet på uppdrag av EMA, i enlighet med vårt deltagande i utredningsarbetet som rapportörland i CHMP och CMDh.

Inspektionerna innebär samverkan med övriga läkemedelsmyndigheter inom EU och bidrar starkt till harmonisering av tillsynen inom EU. Under 2013 var målsättningen att kunna ta på oss uppdrag från EMA i de fall Sverige och Läkemedelsverket hade en roll som rapportör eller co-rapportör.

Genomförandet

Vid en nationell GCP-inspektion granskas att utförandet av prövningen och registreringen av data har gjorts enligt det protokoll som granskats och godkänts av Läkemedelsverket, samt att gällande regelverk och kvalitetsstandarder följs. Inspektionen kan också innefatta en granskning av system och interna rutiner för genomförandet av kliniska prövningar.

Inspektören aviserar vanligtvis inspektionen minst ett par veckor i förväg. Under inspektionen genomförs såväl intervjuer med de som medverkat i prövningen, som granskning av erhållna resultat och jämförelser med t.ex. journalhandlingar. Inspektionen planeras så att den i minsta möjliga utsträckning påverkar det pågående arbetet vid kliniken/företaget.

Inom några veckor färdigställs en slutrapport. I rapporten beskrivs granskningsarbetet och avvikelserna graderas vad gäller allvarlighetsgrad. Slutrapporten skickas till ansvarig prövare, sponsor samt ev. klinikchef eller motsvarande. Prövaren och sponsorn ska återkomma till inspektören med en gemensam åtgärdsplan för att korrigera avvikelserna alternativt förebygga att identifierade brister upprepas. Om de korrigerande och förebyggande åtgärderna bedöms som acceptabla avslutas inspektionsärendet.

Vid internationella inspektioner bestäms tillsynsupplägg av EMA, och kan t.ex. innebära inspektion av kliniker, sponsorer, eller CRO runt om i världen. Den internationella tillsynen innebär att en GCP-inspektör från Sverige utför inspektionen tillsammans med inspektör från annat EU-land.

Under året har tillsynen utförts i form av inspektion på plats hos kliniker och företag. Inspektionerna vad gäller kliniska prövningsläkemedel har utförts i samverkan med GMP-inspektörer. Inom det medicintekniska området har utredare från Enheten för Medicinteknik medverkat vid inspektionerna.

Resultat

Generellt

Under året har 11 nationella inspektioner utförts. Sju av dessa utfördes inom ramen för årets fokusområden och utfallet finns beskrivet under respektive fokusområde nedan. Övriga fyra inspektioner var ett resultat av beredskapen för andra typer av inspektioner, t.ex. riktade inspektioner och inspektion av kliniker som utför First in Human-prövningar.

Under året har vi utfört 25 EMA inspektioner med anledning av 10 ansökningar om marknadsföringsgodkännande inom EU. Utfallet av inspektioner på uppdrag av EMA kommer att presenteras av EMA i en egen rapport, och kopplas inte till det land som utfört inspektionerna.

Fokusområden:

Inspektioner inom området Kliniska prövningar på utsatta patientgrupper:

Vi fullföljde 2012 års fokus på barnonkologiprövningar, som en typ av prövningar på utsatta patientgrupper, genom att inspektera kvarvarande planerade kliniker under 2013. Därmed har alla större barnonkologiska kliniker inspekterats. Kliniska prövningar inom detta område bedrivs ofta som akademiska initiativ, antingen av internationella forskningssammanslutningar eller av enskild prövare. Läkemedlen som testas finns ofta redan på marknaden, men testas nu i form av alternativa behandlingsregimer eller på nya indikationer.

En summering av utfallet av de inspektioner som utförts inom fokusområdet under 2012 och 2013 är att de grundläggande kraven vad gäller patientsäkerhet och GCP tillgodoses, men det finns ett antal områden där avvikelser noterats och där åtgärder behövs. Detta gäller exempelvis processen för och dokumentation av samtycke till klinisk prövning. Vid prövningar på barn krävs samtycke från båda vårdnadshavare och prövaren ska också, med hänsyn taget till barnets ålder, säkerställa att barnet inte motsätter sig deltagande. Den information som lämnas till barnet ska vara anpassad efter barnets ålder och utvecklingsnivå. Skriftliga samtycken fanns på plats vid de utförda inspektionerna, men processen för att lämna information till alla involverade och att inhämta samtycken var ofta bristfälligt dokumenterad och därför ibland oklar.

En annan viktig aspekt inom klinisk forskning är att värna om patientens integritet. Integriteten hade i vissa fall åsidosatts då patienters identitet vidarebefordrats till den kliniska prövningens databas hos sponsororganisationen. Det fanns också gränsdragningsproblem mellan den kliniska prövningens databas och olika former av sjukdomsrelaterade register som används parallellt inom sjukvården. Kraven skiljer sig åt för dessa typer av databaser, och ett register kan inte ersätta en specifik prövningsdatabas.

Under några inspektioner identifierades även brister vad gäller monitoreringen, dvs kvalitetssäkringen, av prövningens genomförande både vad gäller kvalitet och kvantitet.

Inspektioner av medicintekniska kliniska prövningar:

Den sammanlagda erfarenheten av de inspektioner som utförts under 2011-2013 är att kvaliteten på prövningarna är god. Många av de brister som identifierats är likartade med de man ser inom läkemedelsområdet. Vissa typer av avvikelser som är specifika för det medicintekniska området eller som vi här sett i högre grad, är följande: Patientens integritet har ibland åsidosatts i och med att sponsorns representant närvarat vid kirurgiska ingrepp för att bistå med instruktioner och teknisk support, utan skriftligt samtycke från patienten och utan att detta godkänts av Etikprövningsnämnd. Processen för och dokumentation av samtycke till klinisk prövning uppvisade ibland även brister i situationer med akut sjuka patienter, där möjlighet till ett informerat samtycke kan vara begränsat.

Inspektioner med fokus på kliniska prövningsläkemedel:

Som tidigare nämnts var syftet med dessa inspektioner att följa upp hur hanteringen av prövningsläkemedel sköts av aktörer i distributionskedjan innan produkterna når kliniken. Arbetet påbörjades under 2012, och under 2013 utfördes ytterligare inspektioner inom detta fokusområde. Avvikelser som identifierades var t.ex: att man vid leverans till klinik inte alltid kontrollerade att beställaren hade rekvisitionsrätt i enlighet avtal, och att det fanns brister i kvalitetskontrollen inför utleverans. Detta är viktiga aspekter för att säkerställa att rätt

prövningsläkemedel levereras till rätt plats. Ett annat förbättringsområde gäller validering av transportörer och transportsystem, för att säkerställa att kvaliteten på provningsläkemedlet bibehålls hela vägen ut till den behandlande kliniken.

I samband med inspektionerna framkom även exempel på hur avsaknaden av specifikt regelverk för distribution av kliniskt provningsläkemedel leder till distributionsförfaranden som strider mot myndighetens tolkning av de befintliga regelverken.

Inspektioner av små/medelstora företag med klinisk provningsverksamhet:

Under 2013 utfördes ett par inspektioner inom detta fokusområde. Fokusområdet fortsätter under 2014 och en redovisning och utvärdering av utfallet kommer att göras under nästa år.

EMA-initierade inspektioner

Utfallet av inspektioner på uppdrag av EMA kommer att presenteras av EMA i en egen rapport, och kopplas inte till det land som utfört inspektionerna.

Läkemedelverkets analys och bedömning

Med anledning av de brister som identifierats inom fokusområdet Kliniska provningar på utsatta patientgrupper bedömer vi att det finns behov av riktade utbildningsaktiviteter inom GCP för kliniker som arbetar med exempelvis provningar på barn och inom områden där kliniska provningar utförs parallellt med att man arbetar med mer avancerade behandlingsprotokoll inom vården. I det senare fallet kan det vara svårt med gränsdragningar vad gäller t.ex. dokumentationskraven. Vi bedömer att en utbildningsåtgärd inom detta område skulle vara ett bra komplement till de inspektioner som utförts och de utbildningar som redan idag finns. Möjligheterna att bistå vid sådan riktad utbildning ska lyftas inom myndigheten.

Inspektion av medicintekniska kliniska provningar fortsätter att vara ett fokusområde även 2014, då vår bedömning är att det finns anledning att följa upp följsamheten till den relativt nya ISO standarden. I ljuset av senare års uppmärksammade kvalitetsbrister på implantat kommer också tydliga signaler från EU kommissionen att tillsynen generellt måste öka inom ramen för nuvarande direktiv, särskilt angående produkter i högre riskklasser.

Inspektionerna inom området kliniska provningsläkemedel, med fokus på aktörer i distributionskedjan har förutom kvalitetshöjande åtgärder hos aktörerna gett Läkemedelsverket ytterligare värdefull insyn vad gäller frågeställningarna kring distributionen med dagens regelverk inom området. Distribution av provningsläkemedel har även lyfts upp som ett förbättringsområde av Utredningen om nationell samordning av kliniska studier i betänkandet "Starka tillsammans" (SOU 2013:87), där Läkemedelsverket är remissinstans. Regelverket inom området är ofullständigt och inspektörerna instämmer i att det är angeläget att regelverket för distribution av provningsläkemedel ses över.

Efterfrågan på resurser för internationella inspektioner på uppdrag av EMA förväntas vara fortsatt hög. Det är för närvarande en brist på GCP-inspektörer generellt inom EU. Då inspektionsverksamheten är en förutsättning för att även svenska patienter ska få tillgång till nya läkemedel inom vården, kommer dessa inspektioner även fortsättningsvis prioriteras i de fall Läkemedelsverket har en roll som rapportör eller co-rapportör i ansökningsprocessen.

Referenser

Tillsynsplan för Kliniska prövningar 2013: Dnr 6.3-2013-045917

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, tel: 018 – 17 46 00
registrator@mpa.se.

Ytterligare information om verksamheten se www.lakemedelsverket.se.