



Kjell Strandberg, professor, tidigare generaldirektör, Läkemedelsverket (*kjell.strandberg@ksab.nu*); för Stiftelsen för Pharmaceutical Medicine och Svenska sällskapet för Pharmaceutical Medicine

Nya europeiska regler för klinisk prövning ger Sverige konkurrensfördelar ... ett drömland för läkemedelsstudier

Den 1 maj 2004 ska samma lagstiftning för kliniska prövningar tillämpas i samtliga EU-länder. Det är resultatet av ett mångårigt arbete som syftar till att harmonisera ansöknings- och hanteringsprocesserna hos ansvariga myndigheter och etikkommittéerna samt säkra att kliniska prövningar genomförs enligt »good clinical practice(GCP)«-standard i alla medlemsländer. I allt väsentligt överensstämmer regelverket med den nu gällande svenska lagstiftningen och praxisen, medan det för andra länder innebär betydande skärpningar beträffande t ex handläggningstider och nödvändigheten av myndighetsprövning.

Det nya regelverket förtydligar patienternas rättigheter, förbättrar patientsäkerheten genom harmoniserad biverkningsrapportering, krav på »good manufacturing practice« (GMP) och inspektioner av verksamheten, vilket också underlättar europeiska multicenterprövningar.

Den 27 augusti 2003 arrangerade Stiftelsen för Pharmaceutical Medicine och Svenska sällskapet för Pharmaceutical Medicine ett möte med inbjudna representanter för forskningsetiska kommittéer, forskarsamhället, sjukvården, Läkemedelsverket och läkemedelsindustrin för att identifiera samverkansformer som underlättar en smidig övergång till den nya ordningen och som tillvaratar våra erfarenheter i en förändrad konkurrenssituation. Nedan följer en sammanfattning av de viktigaste synpunkterna vid mötet.

Effekter av det nya regelverket

Läkemedelsverket får föredömligt kort handläggningstid. Harmoniseringen leder till ökad effektivisering. Alla myndigheter får samma krav på sig, kommunikationen förbättras mellan myndigheterna, insyn och patientsäkerhet ökar. Myndigheterna blir skyldiga att meddela varandra när en prövning stoppas.

Myndigheterna får maximalt 60 dagar på sig för utredning av en prövningsansökan. Om ansökan inte är fullständig (valid) begärs komplettering med 30 dagars svarsfrist. Läkemedelsverket kommer fortsatt arbeta enligt grundprincipen 30 dagars handläggningstid för en primärgranskning. För eventuell komplettering gäller 10 dagars svarsfrist och 20 dagars handläggningstid. Därefter fattas beslut. På grund av den komprimerade handläggningstiden avser Läkemedelsverket erbjuda rådgivning till kliniska prövare och sponsorer innan en ansökan sänds in.

Som ett led i satsningarna på att få fler kliniska prövningar till Sverige kommer verket delta i utbildnings- och informationsinsatser om det nya direktivet och informera om möjligheterna till »paraplygodkännande« av fas I-II-prövningar, dvs ett godkännande av flera studier inom ramen för ett projekt. En grundförutsättning är att projektet går som planerat och att rapportering sker fortlöpande. Med de unika möjligheter till patientuppföljning som finns i Sverige kommer Läkemedelsverket också att arbeta för att fler uppföljningsstudier förläggs hit.

Sammanfattat

Under ett möte arrangerat av Stiftelsen för Pharmaceutical Medicine och Svenska sällskapet för Pharmaceutical Medicine diskuterades effekterna för svensk del av det nya europeiska regelverket för kliniska prövningar som träder i kraft under våren 2004.

Det gemensamma regelverket kan stärka Sveriges konkurrenssituation påtagligt, eftersom det i sak inte innebär någon förändring för svensk del, till skillnad från i de flesta andra länder. Sverige kan utnyttja detta försprång och bli attraktivt som bas för europeiska läkemedelsstudier.

Detta kräver dock förbättrade arbetsprocedurer och bättre samverkan mellan berörda parter samt samsyn i viktiga policyfrågor.

Handläggningstiderna vid Läkemedelsverket kommer att vara bland de kortaste i Europa – en klar konkurrensfördel.

Etiktkommittéerna måste omorganiseras. Tidsaxeln för bedömning av ansökningarna är densamma som för läkemedelsmyndigheterna. För att bäst dra nytta av de parallella granskningarna av Läkemedelsverket och etiktkommittéerna behöver kommittéerna också slutföra primärgranskningen inom 30 dagar. Nytt är att kommittéerna även ska bedöma ekonomisk ersättning till prövaren samt avtal mellan prövare och sponsor. Mötet ansåg att detta problem bäst hanteras genom fortsatt tillämpning av avtalet mellan Landstingsförbundet och Läkemedelsindustriföreningen (LIF). Begränsningen till endast en kompletteringsrunda vid granskningen av en ansökan kan bli ett bekymmer. Etiktkommittéerna måste därför vara mycket tydliga i sina krav för att undvika missförstånd samt informera om de lagstadgade möjligheterna till rådgivning före inlämnande av ansökan. Den största utmaningen för kommittéerna är dock att få till stånd en välfungerande verksamhet med tanke på den organisationsförändring som träder i kraft vid årsskiftet som följd av den nya lagstiftningen på området.

Kliniska prövningar utan industrimedverkan. En avgörande skillnad när industrisponsor saknas är att prövaren själv blir sponsor; egentligen inget nytt, men ansvaret är nu tydligare. Att alla prövningar ska ske enligt god klinisk praxis (GCP) är heller inte nytt, men många prövare kommer ändå att uppleva det som en nyhet och oroas av ökade krav. Som sin egen sponsor får prövaren en större uppgift. Kraven på att själv tän-



Med det nya EU-regelverket får Sverige rejält försprång i konkurrensen om kliniska läkemedelsprövningar.

ILLUSTRATION: FOLKE NORDLINDER

ka igenom allt före ansökan och prövningen ökar betydligt. Nu tillåts bara en frågerunda. Kravet på monitorering via oberoende monitor kan skapa svårigheter. Hur definieras oberoende i det här sammanhanget? Fortlöpande rapportering enligt uppställda krav kan av många upplevas som en nyhet.

Sjukvården måste respektera av-

tal bättre. Det nya regelverket förtydligar påtagligt de krav som hela tiden gällt avseende ansvarsområden, krav på prövare och verksamhetschef och på dokumenterad prövningserfarenhet. Vid mötet välkomnade prövarna denna »ordning och reda«. Sjukvården måste dock bättre respektera ingångna avtal och huvudmännen se kliniska prövningar som en del av den ordinarie sjukvårdsverksamheten och dimensionera organisationen därefter. Sena leveranser av data innebär idag »röd flagg« för prövare, dvs prövaren får inget nytt uppdrag av industrin. Den kostsamma utvecklingsprocessen för nya läkemedel har inte utrymme för störningar i genomförandet.

Utbildning inom sjukvård och industri. Det är nu ett lagstadgat faktum att all klinisk läkemedelsprövning ska ske till GCP-standard. Utbildning av såväl verksamhetschefer som prövare i det nya regelverket uppfattades därför som en absolut nödvändighet. Att ta fram ett utbildningsmaterial särskilt ägnat att klargöra villkoren för prövningar där ett företag inte är sponsor sågs som en angelägen uppgift. Från universitetshåll framhölls att GCP framgent måste ingå i forskarutbildningen. All klinisk forskning bör ske till GCP-standard, något som också kommer att uttryckas i WHO:s reviderade GCP-riktlinjer. Det är en fördel att denna utbildning sker i samverkan mellan sjukvården och industrin.

Biverkningsrapporter också till etikkommittéerna. Enligt det nya regelverket ska biverkningsrapporter sändas såväl till etikkommittéerna som till Läkemedelsverket. För etikkommittéerna vore det en ny uppgift om rapporterna skulle värderas. Eftersom Läkemedelsverket måste värdera rapporterna ansåg man det som mest rationellt att dessa värderingar sedan sänds vidare till etikkommittéerna.

Tillägg (amendments) ger risk för fördröjningar. För närvarande sänds ett mycket stort antal förslag till ändringar i prövningsprotokollet in till etikkommittéerna och Läkemedelsverket. Man talar om två typer av tillägg. De mindre tilläggen (av teknisk natur) behöver endast anmälas till Läkemedelsverket och etikkommittéerna. De större tilläggen utgörs av ändringar, som kan leda till omprövning av risk–nytta-profil eller ändra grunden för den etiska bedömningen. Här finns risk för avslag och fördröjningar. Industrin har stort ansvar för att minska denna risk genom att minska antalet kompletteringar. I etikkommittéerna finns möjlighet att delegera beslut. Den möjligheten borde tillämpas på de flesta kompletteringarna. Bara genomgripande kompletteringar borde behöva diskuteras i hela kommittén. Det finns grundläggande skillnader mellan Läkemedelsverkets och etikkommittéernas arbetsprocess. Etikkommittéernas arbete bygger på kollektiva beslut – ledamöterna samlas för att fatta gemensamma beslut.

Allt större intresse för Sverige som prövningsland

Medan antalet kliniska prövningar ökar internationellt så minskar antalet prövningar, prövningscentrum och patienter

som deltar i prövningar i Sverige. LIF-statistik visar att antalet prövningar sjunkit från 579 år 1998 till 426 år 2002. Antalet centrum har minskat från drygt 4 000 till drygt 2 000 och patientantalet från drygt 65 000 till knappt 26 000. Kliniska prövningar initierade av läkemedelsföretag i Sverige under år 2002 tyder på ett fortsatt minskande antal prövningar, centrum och

deltagande patienter i samtliga faser utom fas I.

Det finns ett ökande intresse för fas I- och II-studier hos såväl stora som små företag. Man vill snabbt ta fram substanser till fas I för att tidigt kunna identifiera kandidatsubstanser för full utveckling.

Som följd av att tidigare populära länder för fas I-prövningar, t ex England och Nederländerna, nu måste lägga om sina rutiner för granskning av ansökningar – tidigare har inte myndighetsgranskning krävts – kan Sverige bli mer intressant för dessa prövningar. Detta förbättrar också möjligheterna för svenska internationella opinionsledare att få utföra fas II- och III-studier. Myndigheterna (Läkemedelsverket och etikkommittéerna) spelar en allt viktigare roll i processen genom att industrin i ökad omfattning vänder sig till dem för rådgivning om de regulatoriska kraven med avseende på nödvändig klinisk dokumentation för att få produkterna godkända. Om industrin uppfattar att prövare, etikkommittéer och läkemedelsmyndigheten samverkar på ett rationellt sätt ökar detta förstås förutsättningarna för att prövningar förläggs till Sverige.

Sverige får inte missa möjligheten

Idag förlägger industrin kliniska prövningar endast till de länder där prövningarna kan utföras till GCP-standard och genomförandet sker snabbt med minsta möjliga störningar. Detta måste respekteras om vi vill delta i utvecklingen av nya läkemedel. Introduktionen av gemensamma regler i EU för klinisk prövning förbättrar påtagligt Sveriges konkurrensförutsättningar, eftersom regelverket i sak, till skillnad från i de flesta andra länder, inte innebär någon förändring i Sverige. Vi får inte missa denna möjlighet att förbättra vår position. I första hand bör det ske genom förbättrade arbetsprocedurer och samverkansprocesser mellan berörda parter samt samsyn i viktiga policyfrågor. Grundförutsättningarna är redan goda. Svenska kliniska prövare är internationellt respekterade och uppskattade. Det nationella sjukvårdssystemet medger att alla patienter kan vara med i prövningar utan ekonomisk hänsyn, och det finns utomordentliga förutsättningar för patientuppföljning. Den väl utvecklade IT-miljön i sjukvården är ytterligare en fördel. Läkemedelsverket är en internationellt ledande myndighet med väl etablerad tillståndsprocess och möjligheter till dialog. Verkets mångåriga samverkan med etikkommittéerna är unik.

Oron för hur etikkommittéerna ska klara av den hårda belastningen med alla nya ledamöter måste skingras. Omorganisationen av kommittéerna kan ge effektivare ärendehantering, men det kommer att fordras resurser och stark motivation till lärande och samverkan.

Kliniska prövningar är en tillgång för sjukvården såväl forsknings- och utbildningsmässigt som ekonomiskt. Det är helt klart att det finns ett brett intresse i landet för att ytterligare förbättra konkurrenssituationen.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.