Godkännande av kliniska prövningar i Europa

Vad är en klinisk prövning?

Klinisk forskning är en viktig del av processen för att få bättre kunskap och förståelse för människors hälsa och sjukdomar, liksom utvecklingen av nya och effektiva behandlingar.Kliniska prövningar utgör en väsentlig del av bevisbaserad medicinsk forskning.

Kliniska prövningar är forskningsstudier på människor (friska frivilliga eller patienter) som testar hur säker och effektiv en ny behandling är.I den här kontexten kan en ”behandling” innebära:

- ett läkemedel
- en medicinteknisk produkt – som en hörapparat
- ett kirurgiskt ingrepp
- ett test för att diagnostisera en sjukdom

En klinisk prövning kan även jämföra om en ny behandling är bättre än befintliga alternativ.Oavsett hur lovande en ny behandling kan verka under de inledande laboratorietesterna är kliniska prövningar nödvändiga för att bevisa och identifiera positiva effekter och risker för människor.I den här kontexten behöver inte ”bättre” nödvändigtvis betyda ”mer effektiv”, utan det kan bland annat betyda ”färre biverkningar” eller ”bättre hantering, mindre belastning”.Det här återspeglas ibland i utformningen av kliniska prövningar som söker att bevisa att en ny behandling är likvärdig eller åtminstone inte sämre än en befintlig behandling.

Kliniska prövningar utformas av grupper som utgörs av läkare, forskare och andra specialister.Prövningens utformning baseras på en grundlig analys av befintlig forskning och på

förståelsen för att vissa frågor om behandling, symtomkontroll och biverkningar måste besvaras.Vårdpersonal, sjuksköterskor, patienter, statistiska experter och stödpersonal, samt företrädare för företag eller finansieringsorgan involveras i utformningen för att säkerställa att prövningens utformning är den bästa möjliga.Studiens bakgrund, utformning och plan finns i ett dokument som kallas för **protokollet**.

Hur utförs kliniska prövningar?

För att en klinisk prövning ska bli godkänd måste en klinisk prövningsansökan (CTA) lämnas in till tillsynsmyndigheter, så kallade behöriga myndigheter.En forskningsetisk kommitté (REC) utvärderar även protokollet och ger det ett positivt eller negativt utlåtande.Det är för att säkerställa att forskningen respekterar deltagarnas värdighet, rättigheter, säkerhet och välbefinnande.För att säkerställa överensstämmelse med etiska standarder utformas majoriteten av kliniska prövningsprotokoll enligt Helsingforsdeklarationen. Det är en uppsättning med etiska standarder för forskning på människor, mänskligt material eller identifierbara data, som utvecklades 1964 av Världsläkarorganisationen (WMA) och har reviderats flera gånger.

Kliniska prövningar av läkemedel utförs inom Europeiska unionen (EU) i enlighet med föreskrifter, direktiv och riktlinjer.Standarden som används för kliniska prövningar kallas för god klinisk sed och den definieras i en riktlinje av det internationella rådet för harmonisering av tekniska krav för registrering av humanläkemedel (ICH-GCP).Det är en internationell kvalitetsstandard som måste tillämpas i alla EU:s medlemsstater och beskriver alla parters ansvar vid kliniska prövningar, inklusive prövare, övervakare, sponsorer och etikkommittéer.God klinisk sed innefattar övervakning, rapportering och arkivering av data från kliniska prövningar och kompletteringar av viktiga dokument och prövarhandboken som tidigare bestämts under ICH-processen.

Vem utför kliniska prövningar och varför?

Kliniska prövningar involverar vanligtvis flera olika parter.Det kan vara bra att förstå vem som leder utformningen och genomförandet av en prövning och varför:

- En **sponsor** är det organ (vanligtvis ett företag, universitet eller sjukhus) som ansvarar för att planera prövningen och finansierar ofta den.
- En **prövare (eller flera prövare för en prövning som utförs på flera platser)** är den läkare som ansvarar för prövningens utfall.
- Ibland tar sponsorn hjälp av en **kontraktsforskningsorganisation** (CRO) för att underlätta logistiken (planeringen) och genomförandet av prövningen.

Sponsorer kan vara företag eller statligt finansierade institutioner/organ.Båda kan utföra prövningar i syfte att använda insamlade data för att stödja ansökningar som gör det möjligt att marknadsföra produkter för den godkända indikationen.

De kan också genomföra studier med samhällets bästa i åtanke och för att förstå sjukdomar.Ibland måste de samarbeta med andra parter för att utforska specifika frågor, till exempel frågor som inte är av kommersiellt intresse men som är av intresse för patienter och hälsovårdssystemet.

Lagstiftning för klinisk forskning

i Europa

Precis som i USA har katastrofer i Europa i flera fall lett till lagändringar.Talidomidskandalen bidrog till att det första EU-direktivet, kallat 65/65/EEC, publicerades år 1965 och antogs av den Europeiska ekonomiska gemenskapen (EEG).Det uppgav att inget läkemedel kunde marknadsföras i en medlemsstat såvida inte en behörig myndighet i den medlemsstaten hade utfärdat ett tillstånd.I huvudsak blev läkemedelstillverkare tvungna att ansöka om godkännande för sina läkemedel från varje land innan de kunde marknadsföra läkemedlet i respektive land.

1995 grundades European System for Marketing Authorisation of Medicinal Products och Europeiska myndigheten för utvärdering av läkemedel (EMEA).Utvärdering av ansökningar och utarbetande av riktlinjer genomfördes med införandet av kommittén för humanläkemedel (CPMP) och kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP).Det centraliserade förfarandet eliminerade behovet av individuell bedömning av medlemsstaterna, då ett godkännande ges för alla medlemsstater.

Förfarandet för ömsesidigt erkännande (MRP) och decentraliserat förfarande (DCP) används för läkemedel som inte är godkända enligt det centraliserade förfarandet.De liknar det tidigare förfarandet där en ansökning lämnas in direkt till en enskild medlemsstat.När läkemedlet har godkänts av den myndigheten kan den sökande sedan försöka att få andra medlemsstater att erkänna godkännandet och bevilja sitt eget godkännande för försäljning (MRP), eller så samarbetar medlemsstaterna direkt om en inlämnad ansökan (DCP).2004 förkortades myndighetens namn till Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA).Kommittén för farmaceutiska specialiteter (CPMP) har bytt namn till kommittén för humanläkemedel (CHMP).

ICH-GCP-riktlinjen är en internationell harmoniserad

kvalitetsstandard som skyddar mänskliga deltagares rättigheter, säkerhet och välfärd.Den minimerar människors exponering för prövningsläkemedel och förbättrar datakvaliteten, med syfte att påskynda utvecklingen av nya läkemedel och minska kostnaden för sponsorer och allmänheten.Överensstämmelse med den här riktlinjen försäkrar allmänheten om att prövningsdeltagarnas rättigheter, säkerhet och välbefinnande granteras och överensstämmer med principerna i Helsingforsdeklarationen.Den försäkrar även att alla data från den kliniska studien är trovärdiga.

ICH-GCP har följande 13 grundläggande principer:

1. Kliniska prövningar bör genomföras enligt etiska principer som har sitt ursprung i Helsingforsdeklaration och som överensstämmer med god klinisk sed och tillämpliga lagkrav.
2. Innan en prövning påbörjas ska förutsebara risker och olägenheter vägas mot förväntad nytta för den enskilda prövningsdeltagaren och samhället.En prövning bör endast påbörjas och fortsätta om den förväntade nyttan motiverar riskerna.
3. Prövningsdeltagarens rättigheter, säkerhet och välbefinnande är de viktigaste övervägandena och bör råda över vetenskapens och samhällets intressen.
4. Den icke-kliniska och kliniska information som finns tillgänglig om ett prövningsläkemedel bör vara tillräcklig för att stödja den föreslagna kliniska prövningen.
5. En klinisk studie bör vara vetenskapligt sund och beskrivas i ett tydligt, detaljerat protokoll.
6. En prövning ska genomföras i enlighet med protokollet som har tagit emot ett godkännande/positivt utlåtande från en granskningsnämnd/oberoende etikkommitté.
7. En kvalificerad läkare, eller vid behov en kvalificerad tandläkare, ska alltid ansvara för den medicinska vård som ges och de medicinska beslut som fattas för

deltagaren.

8. Alla individer som deltar i genomförandet av prövningen bör genom utbildning och erfarenhet vara kvalificerade för att utföra hans eller hennes respektive uppgift.
9. Frivilligt informerat samtycke ska erhållas från varje deltagare före en klinisk prövning påbörjas.
10. All information om den kliniska prövning ska registreras, hanteras och lagras på ett sätt som möjliggör korrekt rapportering, tolkning och kontroll.
11. Alla dokument som skulle kunna användas för att identifiera deltagarna måste omfattas av sekretess, med respekt för regler om sekretesskydd i enlighet med tillämpliga lagkrav.
12. Prövningsläkemedel ska tillverkas, hanteras och förvaras i enlighet med god tillverkningssed (GMP).De ska användas i enlighet med det godkända protokollet.
13. System med förfaranden som säkerställer kvaliteten på prövningens alla aspekter ska implementeras.

Aktuell europeisk lagstiftning

Före 2001 hade varje medlemsstat i EU egna nationella föreskrifter och godkännandesystem för kliniska prövningar (t.ex. Clinical Trials Act 1987 och 1990 på Irland).Det ökade komplexiteten för klinisk forskning som utfördes i fler än ett EU-land, främst på grund av länderna hade olika krav och godkännandemekanismer.I ett försök att standardisera och harmonisera kliniska prövningar i medlemsstaterna införde EU-kommissionen det första EU-direktivet om kliniska prövningar.I Europa beviljas godkännanden av kliniska prövningar av en tillsynsmyndighet och kräver ett positivt utlåtande av en forskningsetisk kommitté (REC).CT-direktivet fastställde minimikraven för kliniska prövningar med specifika underkategorier för läkemedel som kallas ”prövningsläkemedel” (IMP).Direktivet behövde införlivas i nationell lagstiftning i

varje EU-land innan maj 2004.

Kraven omfattade:

- att prövningsdeltagare skyddas enligt Helsingforsdeklarationen
- godkännande av en tillsynsmyndigheten per medlemsstat, inom specifika tidslinjer
- ett utlåtande från en forskningsetisk kommitté (per medlemsstat), inom specifika tidslinjer
- gemensam kvalitetsstandard enligt god klinisk sed (ICH-GCP)

[glossary_exclude]Om du vill veta mer om kraven i enskilda länder kan du besöka EMA:s webbplats där en lista över nationella behöriga myndigheter i EU:s medlemsstater finns: https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/eu-partners/eu-member-states/national-competent-authorities-human[/glossary_exclude]

Direktivet för kliniska prövningar ersattes av förordningen om kliniska prövningar (förordning (EU) nr 536/2014) den 28 maj 2016. Den nya förordningen säkerställer att reglerna för kliniska prövningar är identiska i hela EU.

De viktigaste punkterna i den nya förordningen är följande:

- Ett enklare ansökningsförfarande via en enda plats, EU-portalen.
- En enda uppsättning dokument måste förberedas och lämnas in för en ansökan.
- Ett harmoniserat förfarande för bedömningen av kliniska prövningsansökningar.
- Strikt definierade deadlines för bedömning av kliniska prövningsansökningar.
- Etikkommittéernas medverkan i bedömningsförfarandet, i enlighet med den berörda medlemsstatens nationella lagstiftning men inom de övergripande tidslinjer som anges i förordningen.

- Utvidgning av principen om tyst överenskommelse till hela godkännandeprocessen, vilket kommer att ge sponsorer, särskilt små och medelstora företag och akademiker, ökad rättssäkerhet utan att äventyra säkerheten.
- Förenklade rapporteringsprocedurer för att sponsorer inte ska behöva lämna in i stort sett identisk information till olika organ och olika medlemsstater.
- Ökad öppenhet när det gäller kliniska prövningar och deras utfall.
- Kontroll i medlemsstater och tredjeländer för att säkerställa att reglerna för kliniska prövningar övervakas och verkställs på rätt sätt.

Kliniska prövningar som utförs utanför EU, men som hänvisas till i en klinisk prövningsansökning inom EU, måste följa lagstadgade krav som åtminstone motsvarar de som gäller i EU.

A2-4.14-v1.1