Prövningsläkemedel:från tillverkning till deltagare

Inledning

Under klinisk utveckling kan det hända att de tillverknings- och distributionsanläggningar som används för godkända läkemedel eventuellt inte är lämpliga för ett prövningsläkemedel. Detta får dock inte påverka prövningsläkemedlets kvalitet.Alla läkemedel, båda godkända läkemedel och prövningsläkemedel, måste tillverkas, förvaras och distribueras i enlighet med riktlinjerna för god tillverkningssed (GMP). För prövningsläkemedel finns det dessutom några särskilda aspekter som måste beaktas.Dessa är viktiga för att säkerställa att prövningsläkemedlet kan administreras på ett säkert sätt till prövningsdeltagarna.

Tillverkning

Hur stor mängd prövningsläkemedel behövs för en klinisk prövning?

Mängden läkemedel i en klinisk prövning (prövningsläkemedel) som ska användas i varje fas av den kliniska utvecklingen varierar:

- För tidiga kliniska prövningar (fas I) tillverkas små mängder (t.ex. 5–50 g) i ett laboratorium.
- För fas II- och fas III-prövningar tillverkas de större mängder av prövningsläkemedlet som ska användas i prövningarna (100 g till 1 kg) i en produktionsanläggning.

När en klinisk prövning har godkänts måste behovet av prövningsläkemedlet fastställas och en plan för tillverkning

och leverans ska utarbetas.Prövningsläkemedel kan antingen vara helt nya läkemedel eller tidigare godkända läkemedel som ska användas på ett annat sätt eller prövas för en ny sjukdom.

Faktorer som måste beaktas vid tillverkning av läkemedel för kliniska prövningar

Typ av läkemedel

Olika läkemedel tillverkas på olika sätt, och några **tillverkningstekniker** är mer avancerade än andra.Exempel:

- Biologiska läkemedel såsom insulin är produkter av levande celler eller organismer och “odlas” därför.
- Konventionella läkemedel framställs på konstgjord väg, dvs. “syntetiseras”.

Olika läkemedel har också olika **stabilitet** och **hållbarhet**.Tillverkare måste därför överväga hur stor mängd av prövningsläkemedlet som kan tillverkas samtidigt och hur länge det kommer att förbli aktivt.Prövningsläkemedel med låg stabilitet måste till exempel tillverkas i mindre mängd, men oftare.Läkemedlets **form** måste också beaktas.Ett läkemedel kan till exempel ha form av en vätska, tablett, kapsel eller injicerbar lösning.

Dosering och tillgång

Det är viktigt att säkerställa att tillräckligt stor mängd av prövningsläkemedlet finns tillgänglig för en bestämd klinisk prövning, där man har tagit höjd för ändringar i antalet deltagare som rekryteras till prövningen och för läkemedlets stabilitet.Fel är inte bara dyra, utan kan även äventyra genomförandet av prövningen och deltagarnas säkerhet:

- **Ett överskattat behov** innebär att för stor mängd

läkemedel tillverkas, vilket leder till spill (höga produktionskostnader).
- **Ett underskattat behov** innebär att det inte finns tillräcklig mängd av läkemedlet för att slutföra behandlingen och fullfölja prövningen.

Emballage

I EU finns det regler för prövningsläkemedlets emballage (lagen anger vad som måste stå på förpackningen).I många kliniska prövningar ska emballaget också göra det möjligt att “blinda” prövningsläkemedel.Syftet med blindningsprocessen är att säkerställa att deltagarna och prövningspersonalen inte vet om en specifik deltagare tar prövningsläkemedlet eller jämförelseläkemedlet.I tillverkningen måste man se till att prövningsläkemedlet och jämförelseläkemedlet ser likadana ut, t.ex. vad gäller färg och smak.

Emballagets utformning ska övervägas noga med hänsyn till eventuella fysiska problem som prövningsdeltagarna kan uppleva vid hantering.”Barnsäkra” lock på flaskor kan till exempel vara svåra att öppna för deltagare med ledgångsreumatism.

Plats för klinisk prövning

En viktig aspekt är var (i vilken region/på vilka olika platser) som merparten av läkemedlet kommer att behövas.Tillverkare måste bestämma var det är bäst att tillverka prövningsläkemedlet och hur de ska tillhandahålla det till de kliniska prövningsanläggningarna, i ett eller i flera länder.De måste också ta hänsyn till de lagar och bestämmelser som gäller vid import av prövningsläkemedel i olika länder.

Kvalitetskontroll

Det finns särskild bestämmelser som gäller vid tillverkning och kvalitetskontroll av prövningsläkemedel – för att minimera

risken för deltagarna till följd av bristfällig kvalitetskontroll.I EU måste läkemedelstillverkare följa GMP-riktlinjerna för godkända läkemedel och prövningsläkemedel, vilka omfattar:

- **Kvalitetsstyrning:**systemet som en tillverkare använder för att övervaka kvalitetskontrollen.
- **Personal:**de personer som är inblandade i kvalitetskontrollarbetet ska ha lämplig kompetens.
- **Lokaler och utrustning:**de byggnader och hjälpmedel som används för att tillverka prövningsläkemedlet ska vara rena och anpassade för produktion.
- **Dokumentation:**insamling och lagring av information om läkemedlet och om hur det har framställts.
- **Produktion:**hur och under vilka förhållanden som prövningsläkemedlet kommer att tillverkas (t.ex. i sterila miljöer) och hur det kommer att blindas för prövningspersonalen och -deltagarna.
- **Kvalitetskontroll:**process för att göra stickprover på prövningsläkemedlet för att säkerställa att det framställs korrekt och uppfyller kraven.
- **Återkallelser och returer:**process för att återkalla ett prövningsläkemedel i de fall ett problem upptäcks, samt hur oanvända läkemedel kan returneras till tillverkaren.
- **Destruktion:**hur lager av prövningsläkemedlet ska förstöras.

Distribution

Ett prövningsläkemedel distribueras vanligen av:

- tillverkaren
- sponsorn
- en kontraktsforskningsorganisation (CRO) (ett företag som anlitas för att hjälpa sponsorn att genomföra den kliniska prövningen).

Distributionen av ett prövningsläkemedel för en klinisk

prövning kan försvåras av att man ibland behöver leverera små mängder till flera olika kliniker på olika platser.Särskilda förvaringsförhållanden (t.ex. låg eller jämn temperatur) kan behöva säkerställas under hela distributionsprocessen.

Administrering av prövningsläkemedel

Läkemedel som används i kliniska prövningar kan ges till deltagarna på en rad olika ställen, från specialiserade klinisk forskningscenter till avdelningar på offentliga sjukhus och andra vårdinrättningar.Prövningsläkemedel i form av tabletter eller vätska får deltagare ofta ta med sig hem, tillsammans med anvisningar om hur och när de ska tas.Läkemedel som ges till deltagare genom injektion eller infusion kräver ofta att deltagaren besöker kliniken.

Sjukvårdspersonal ska erbjuda deltagarna stöd och instruera dem i hur de ska ta läkemedlet, hur de ska förvara det hemma och ge dem annan nödvändig information för att säkerställa att deltagaren kan ta läkemedlet så som avsett.

Vissa läkemedel som används i kliniska prövningar kan ha biverkningar som kan avhjälpas med ”tilläggsbehandling” som deltagaren får i tillägg till prövningsläkemedlet.Sjukvårdspersonalen ansvarar för att säkerställa att deltagarna förstår när och hur de ska ta tilläggsbehandlingen om det blir nödvändigt.Deltagare måste ofta rapportera till sjukvårdspersonalen om när och hur ofta de har behövt använda tilläggsbehandlingen.Det är därför viktigt att de informeras om hur de ska registrera detta.

Det är viktigt att informera deltagarna om prövningsläkemedlet som de ska ta samt när de ska ta det, hur de ska ta det och hur de ska förvara det för att säkerställa efterlevnad (följsamhet) av anvisningarna under hela den kliniska prövningens gång.

References

European Commission (2017). *EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines* Retrieved 12 July, 2021, from https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

A2-4.25.1-V1.0