



UPPSALA
UNIVERSITET

Post Authorization Safety Studies (PASS) & Patient Support Programs (PSP)

- Läkemedelsföretagens säkerhetsverktyg efter lansering

Robert Abrahamsson

Fördjupningsprojekt i farmakokinetik D, 30 hp,
Apotekarprogrammet, HT 2014

Examinator

Prof. Margareta Hammarlund-Udenaes

Avdelningen för farmakokinetik och läkemedelsterapi
Institutionen för farmaceutisk biovetenskap
Farmaceutiska fakulteten
Uppsala universitet

Handledare

Eva Ingman, MSc Pharm, Head of Clinical Projects
Christina Brattström, MD, PhD, Medical Director



Bayer HealthCare
Pharmaceuticals

Medical Affairs
Gustav III:s Boulevard 56
Box 606
169 26 Solna

Abstract

Introduktion: I juli 2012 uppdaterades regelverken för farmakovigilans inom Europa och flera förändringar gjordes i de bestämmelser som rör säkerhetsstudier på godkända läkemedel. En sammanställning av dessa behövdes för att lyfta fram viktiga bestämmelser och ge en tydligare överblick av de myndighetskrav som berör PASS (Post-Authorization Safety Studies) och PSP (Patient Support Programs).

Syfte: Projektet syftar till att analysera och tolka regelverk och riktlinjer gällande PASS och PSP inom Europa samt utreda vad som gäller för PASS i de skandinaviska länderna. Detta för att lyfta fram viktiga bestämmelser och underlätta tolkningen för berörda företag.

Material och metoder: Huvuddelen av projektet bestod av en litteraturstudie där fokus låg på lagar och riktlinjer inom Europa. Informationsinhämtning skedde även genom intervjuer med personal på Bayer AB och Läkemedelsverket. Jämförelser har sedan gjorts mellan svenska, norska och danska regelverk.

Resultat: Myndighetskraven för PASS och PSP skiljer sig åt i vissa avseenden. Etikgodkännande krävs för PASS men inte för PSP och slutrapporten från en PASS granskas av läkemedelsmyndighet medan PSP inte ger någon slutrapport. För PASS krävs i Sverige och Norge ett etikgodkännande vilket inte krävs i Danmark. I Danmark ska dokumentation om studien skickas till läkemedelsmyndigheten om Danmark är referensland eller rapportör för produkten. I Sverige och Norge krävs ingen kommunikation med läkemedelsmyndigheten.

Konklusion: PASS syftar till att studera säkerheten hos läkemedel medan PSP primärt är ett stöd för patientvården i vilket vissa säkerhetsaspekter kan fångas upp sekundärt. Trots att regelverken rörande farmakovigilans gäller för samtliga EU-länder har olika tolkningar gjorts i de skandinaviska länderna och de lokala regelverken skiljer sig åt i vissa avseenden.

Populärvetenskaplig beskrivning

Introduktion: I juli 2012 uppdaterades en del av de europeiska regelverk som styr säkerheten kring läkemedel. Bland annat så har uppdateringen lett till förändringar i de bestämmelser som rör säkerhetsstudier utförda på godkända läkemedel, s.k. PASS (Post-Authorization Safety Studies) och även patientstödsprogram, s.k. PSP (Patient Support Programs). En sammanställning behövdes för att ge en tydligare överblick av dessa nya bestämmelser.

Syfte: Projektet syftar till att analysera och tolka regelverk och riktlinjer gällande PASS och PSP inom Europa samt utreda vad som gäller för PASS i de skandinaviska länderna. Detta för att lyfta fram viktiga bestämmelser och underlätta tolkningen för berörda företag.

Material och metoder: Huvuddelen av projektet bestod av en analys av lagar och riktlinjer inom Europa. Informationsinhämtning skedde även genom intervjuer med personal på Bayer AB och Läkemedelsverket. Jämförelser har sedan gjorts mellan svenska, norska och danska regelverk.

Resultat: Myndighetskraven skiljer sig åt mellan PASS och PSP. Godkännande från en etikkommitté krävs för PASS men inte för PSP och slutrapporten från en PASS granskas av läkemedelsmyndigheten medan PSP inte ger någon slutrapport. För PASS krävs i Sverige och Norge ett godkännande från en etikkommitté, men detta krävs inte i Danmark. I Danmark ska i vissa fall dokumentation om studien skickas till läkemedelsmyndigheten. I Sverige och Norge krävs ingen kommunikation med läkemedelsmyndigheten.

Konklusion: Syftet med PASS är att studera säkerheten hos läkemedel och PSP har som syfte att stödja patientvården. Viss information om läkemedlets säkerhet kan uppkomma även i PSP. Samma regelverk gäller för samtliga EU-länder, men det finns även lokala regler som skiljer sig åt mellan länderna i Skandinavien.

1. Förkortningar	5
2. Inledning	6
3. Bakgrund	6
3.1 Kliniska läkemedelsstudier	6
3.2 Fortsatta studier efter godkännandet	7
3.2.1 Riskhanteringsplan (Risk Management Plan - RMP)	8
3.2.2 Periodiska säkerhetsrapporter	8
3.2.3 Post Authorization Safety Studies (PASS)	9
3.2.4 Patient Support Program (PSP)	9
4. Syfte	10
5. Material och metoder	10
5.1 Litteraturstudier	10
5.1.1 Lagar och riktlinjer	10
5.1.2 Publicerade artiklar	11
5.1.3 Standard Operating Procedure (SOP)	12
5.2 Intervjuer	12
6. Resultat	13
6.1 RMP	13
6.2 PSUR	14
6.2.1 Granskning av PSUR hos EMA	15
6.2.2 Undantag	15
6.3 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)	16
6.3.1 Ökad transparens mot allmänheten	16
6.4 PASS	17
6.4.1 PASS till följd av myndighetskrav	18
6.4.1.1 Utförande och eventuella följder	19
6.4.1.2 Transparens	20
6.4.2 PASS i Sverige, Norge och Danmark	20
6.5 PSP	21
6.5.1 PSP historiskt sett	22
6.5.2 Säkerhetsdata från PSP	24
6.5.3 Förbättringspotential inom lagstiftningen	24
7. Diskussion	25
7.1 Konklusion	29
8. Referenser	30
9. Appendix	36

1. Förkortningar

CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
EMA	European Medicines Agency (sv. Europeiska läkemedelsmyndigheten)
EURD	European Union Reference Date
GVP	Good Pharmacovigilance Practices
MA	Marketing Authorization (sv. Marknadsföringstillstånd)
MAH	Marketing Authorization Holder (sv. Innehavare av godkännande för försäljning)
NIS	Non-Interventional Study (sv. Icke-interventionsstudie)
PAES	Post Authorization Efficacy Study
PASS	Post Authorization Safety Study
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSP	Patient Support Program
PSUR	Periodic Safety Update Report (sv. Periodisk säkerhetsrapport)
RMP	Risk Management Plan (sv. Riskhanteringsplan)
SOP	Standard Operating Procedure

2. Inledning

I juli 2012 uppdaterades regelverken för farmakovigilans inom Europa och Europeiska läkemedelsmyndigheten (European Medicines Agency - EMA) släppte nya riktlinjer gällande "Good Pharmacovigilance Practices (GVP)" (1). Detta har lett till flera förändringar i de krav som finns riktade mot företag som vill bedriva säkerhetsstudier (1-3). I dessa regelverk finns även beskrivet så kallade "Patient Support Programs (PSP)" och hur säkerhetsdata från dessa ska hanteras. GVP är ett omfattande farmakovigilansdokument bestående av flera moduler och behov finns av en sammanställning av dess innehåll, med fokus på PASS (Post-Authorization Safety Studies) och PSP, för att lyfta fram viktiga bestämmelser och underlätta tolkningen för berörda företag. Ingen tidigare forskning har hittats inom området.

3. Bakgrund

3.1 Kliniska läkemedelsstudier

För att ansöka om marknadsföringstillstånd (Marketing Authorization - MA) av ett nytt läkemedel krävs data från kliniska studier på människa (4, 5). Humanstudier bedrivs i tre steg, eller faser, vilka har olika syften och använder sig av olika antal försökspersoner:

- Fas I – Första studien på människa. Studier sker på ett fåtal friska frivilliga eller i vissa fall patienter. Doseringen börjar vid små doser för att sedan succesivt ökas till uppskattad optimal nivå vid kliniskt bruk.
Syftet med studierna är bland annat att se om de djurmodeller som använts prekliniskt överensstämmer med studier på människa. Viktiga data att ta fram är läkemedlets säkerhetsprofil (inklusive biverkningar), dess farmakodynamik samt farmakokinetik.
- Fas II – Läkemedlet ges till patienter som lider av den aktuella sjukdomen eller de symtom läkemedlet är avsett att ha effekt mot. Patientantalet är något större jämfört med fas I. Syftet med studierna är att utvärdera den kliniska effekt som läkemedlet har mot sjukdomen samt komma fram till ett doseringsintervall för

användning i vidare fas III-studier. Registrering sker även av eventuella biverkningar och andra säkerhetsrisker.

- Fas III – Jämförelsestudier mot placebo och/eller ett redan godkänt läkemedel mot den aktuella sjukdomen. Tusentals patienter undersöks och studierna är oftast randomiserade och blindade (enkel- eller dubbelblindad) för att ge objektiva data och på så vis minska risken för bias (metodfel/snedvridning). Syftet med studierna är oftast att visa på en statistiskt signifikant skillnad i effekt jämfört med placebo och/eller standardbehandling. Vissa studier syftar till att visa att produkten inte är sämre än redan registrerade läkemedel inom samma indikation. Eventuella biverkningar registreras under studiens gång och läkemedlets nytta/risk-profil kan jämföras mot standardbehandlingen.

Om nyttan av läkemedlet överväger risken och det blir godkänt hos berörd myndighet kan det komma ut på marknaden.

3.2 Fortsatta studier efter godkännandet

Efter att läkemedlet släppts på marknaden börjar den fjärde fasen (fas IV).

Världshälsoorganisationen definierar denna fas som studier på ett läkemedels effektivitet och dess biverkningsprofil vid utbredd användning i populationen (6).

Studier efter lansering kan antingen krävas av läkemedelsmyndigheterna eller utföras på eget initiativ från innehavaren av godkännande för försäljning (Marketing Authorization Holder - MAH) (2). Dessa studier kan vara fortsatta kliniska studier (interventionsstudier) eller icke-interventionsstudier (Non-Interventional Studies – NIS). Läkemedelsverket har definierat begreppet NIS enligt följande (7):

”En studie där läkemedel förskrivs på sedvanligt sätt och i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning. Den specifika behandling som patienten får bestäms inte i förväg i ett prövningsprotokoll utan följer av vad som är brukligt, och förskrivningen av läkemedlet är klart åtskild från beslutet att ta med patienten i studien. Inga ytterligare diagnostiska procedurer eller övervakningsprocedurer tillämpas på patienterna, och epidemiologiska metoder används för att analysera insamlade data”. I de fall studien inte uppfyller denna definition räknas den som en interventionsstudie.

3.2.1 Riskhanteringsplan (Risk Management Plan - RMP)

För att få ett läkemedel godkänt för marknadsföring måste dess nytta överväga de risker som är associerade med användandet (8, 9). Riskhanteringsplanen, här efter benämnd RMP, är det dokument där all information gällande ett läkemedels risker samlas. Det är även här som MAH beskriver sina planerade åtgärder för att minimera och/eller förhindra dessa risker, samt hur de ska samla in mer information om dessa.

Det finns främst tre typer av risker som omfattas i en RMP (8, 9):

1. Redan kända risker
2. De risker som misstänks men ännu inte kunnat bekräftas
3. Riskområden där tillräcklig information saknas

Vid lanseringen av ett nytt läkemedel består den säkerhetsdata som finns om produkten främst av information från kliniska studier (8, 9). I dessa används kontrollerade patientgrupper i vilka det inte förekommer andra sjukdomar eller medicineringar och intaget av läkemedlet är väl kontrollerat. Detta leder till att de säkerhetsdata som genereras kan vara något begränsad. Ovanliga biverkningar, risker vid långtidsanvändning och risker hos vissa patientgrupper är exempel på data som ofta kräver studier efter lansering. Ett samlat begrepp för dessa typer av studier är Post Authorization Safety Studies (PASS). De kunskapsluckor som initialt finns i RMP reduceras under läkemedlets tid på marknaden och de risker som varit klassificerade som misstänkta risker samt riskområden där tillräcklig information saknats övergår istället till kända risker eller avfärdas.

3.2.2 Periodiska säkerhetsrapporter

Periodisk säkerhetsuppdatering (Periodic Safety Update Report - PSUR) är ett sätt att integrera säkerhetsarbetet i en produkt (10, 11). Arbetet påbörjas efter att läkemedlet blivit godkänt och innefattar en fortlöpande utvärdering av dess nytta/risk-profil. Rapporten är således ett farmakovigilansdokument där mycket av informationen kan hämtas från olika studier som bedrivits och/eller för närvarande pågår på produkten.

3.2.3 Post Authorization Safety Studies (PASS)

Så kallade PASS:ar är interventionsstudier eller NIS:ar vilka utförs på godkända läkemedel i syfte att vidare utvärdera säkerheten hos dessa (12). I PASS av icke-interventionstyp granskas hur läkemedelsanvändningen faktiskt ser ut då läkemedlet används enligt vad som anges i MA. Studien ska inte påverka förskrivningen av läkemedlet, ska inte innebära någon extra undersökning på patienten och ska inkludera patienter först efter att de blivit förskrivna det undersöka läkemedlet. PASS som innebär någonting utöver vanlig klinisk praxis, exempelvis extra undersökningssteg, räknas som kliniska studier och ska då följa EU-direktivet 2001/20/EG gällande kliniska studier.

Då läkemedelsanvändningen under en NIS sker just efter klinisk praxis reflekterar dess data vad som sker i verkligheten, så kallad ”real life data” (13). Studierna är speciellt användbara när det gäller att fånga upp biverkningar. Jämfört med randomiserade kliniska studier där patientantalet är relativt litet kan det från PASS erhållas data från en stor mängd användare vilket ökar sannolikheten att fånga upp ovanliga läkemedelsbiverkningar.

Studierna kan vara både retrospektiva och prospektiva (Gunnar Brobert, personlig kommunikation). De flesta retrospektiva studier är epidemiologiska vilka utförs med hjälp av olika databaser. Den data som används är alltså insamlad sedan tidigare och benämns sekundärdata. Studierna kan beskriva vilka andra sjukdomar patienterna haft innan de får det eller de läkemedel som ska studeras, hur läkemedel används och vilka indikationer de används till, samt studier av effekt. Läkemedlets säkerhet kan också granskas, där jämförelser kan ske med en annan standardbehandling inom området. Vad som tillkommit på senare tid är att utvärdera effekter av ett företags riskminimerande åtgärder. Detta är relativt nytt och det finns ännu ingen riktig vetenskaplig design för dessa studiers upplägg.

3.2.4 Patient Support Program (PSP)

Med hjälp av dessa program kan läkemedelsföretag, genom interaktion med patient och/eller vårdpersonal, bland annat hjälpa patienter att få en bättre förståelse för medicineringen (14, 15). Förutom råd om hur medicinerna ska tas kan patienterna få utbildning i hur de lättare kan förstå och hantera sin sjukdom. Dessa program kallas ”Patient Support and Disease Management Programmes”, eller PSDMP. Till PSP

räknas även program vilka syftar till att ge ekonomisk hjälp för att ge utsatta patientgrupper tillgång till läkemedel, så kallade Compensation/Reimbursement Schemes – CRS. I samtliga fall ligger programmens fokus på att underlätta och ge stöd till patienten.

4. Syfte

Projektet syftar till att analysera och tolka regelverk och riktlinjer gällande PASS och PSP inom Europa samt utreda vad som gäller för PASS i de skandinaviska länderna. Detta för att lyfta fram viktiga bestämmelser och underlätta tolkningen för berörda företag. Syftet ska uppnås med hjälp av följande frågeställningar:

- Hur ser de europeiska myndighetskraven ut för PASS och PSP?
- Skiljer sig myndighetskraven åt kring PASS i Skandinavien?
- Vad är skillnaden mellan PASS och NIS?
- Vad särskiljer PSP från PASS och NIS?
- Vilken typ av säkerhetsdata kan insamlas samt hur sker detta i PASS respektive PSP?

5. Material och metoder

5.1 Litteraturstudier

5.1.1 Lagar och riktlinjer

Huvuddelen av detta projekt bestod av en litteraturstudie där fokus låg på lagar och riktlinjer inom Europa. Syftet avgränsades till att endast behandla den europeiska marknaden främst på grund av projektets tidsbegränsning. Bakgrunden till valet av en jämförelse mellan Sverige, Norge och Danmark var att Bayer Scandinavia bedriver sin verksamhet i dessa länder och var därmed speciellt intresserad av denna information.

Valet av lagar, riktlinjer och guidelines gjordes utifrån information på EMA:s och Läkemedelsverkets hemsida samt i samråd med personal och handledare på Bayer. De primärt studerade dokumenten var:

-
- EudraLex volym 9A
 - Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU
 - Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004
 - EMA:s "Guideline on good Pharmacovigilance practices (GVP)"
 - Module V, VI, VII, VIII
 - Läkemedelsverkets författningssamling
 - LVFS 2011:19, LVFS 2012:14
 - Hemsidor från läkemedelsverken och etikkommittéerna i Sverige, Norge och Danmark.

Huvuddelen av arbetet fokuserade kring ovanstående dokument. För övriga referenser, se referenslistan under kapitel 8.

5.1.2 Publicerade artiklar

Utöver analysen av lagtexter och riktlinjer utfördes en sökning efter publicerade artiklar inom området. Artiklarna användes för att insamla bakgrundsinformation om PASS samt ge en bild av hur och om PSP kan påverka patientens följsamhet till behandlingen. Sökningen skedde i databaserna "pubmed.org" samt "scopus.com" med söksträngar såsom [Post Authorization Safety Studies (PASS)], ["Patient Support Program" OR "Patient Support Programme"], ["Patient Support" program compliance], [post marketing safety surveillance adverse drug reaction]. Artiklarnas relevans bedömdes främst utifrån deras abstract och vid liknande studier prioriterades den senast publicerade. Beträffande artiklar inom området PSP var utbudet så pass litet att ingen vidare avgränsning gjordes utöver relevansbedömningen. Artiklar där endast abstract fanns tillgängligt användes inte.

För PSP erhöles 24 artikelträffar i PubMed och 11 träffar i Scopus. Av totalt 35 artiklar fanns ett antal dubletter (6 st), artiklar där endast abstract kunde erhållas (8 st) samt artiklar med otillräcklig relevans (12 st). Den vanligaste orsaken till otillräcklig relevans var avsaknande av jämförelsegrupper i studierna. Kvarvarande 9 artiklar användes i arbetet kring PSP.

5.1.3 Standard Operating Procedure (SOP)

För att få en bild av de interna processerna hos Bayer samt vilket fokus projektet bör ha granskades ett antal SOP:ar. Valet av SOP:ar gjordes i samråd med handledare. De granskade dokumenten var:

- BPD-SOP-037 - Safety Risk Management Planning
- BPD-SOP-040 - Post-Authorization Safety Studies (PASS)
- BPD-SOP-041 - Observational Studies
- BPD-SOP-069 - Patient Support Program - Post-authorization Patient Support and Disease Management Programs
- BHC-RD-SOP-040 - Patient Support Programs - Compensation / Re-imbursment Schemes
- BPD-SOP-085 - Safety Risk Minimization Measures

5.2 Intervjuer

Intervjuer utfördes med personal på Bayer AB samt en representant från Läke medelsverket för att inhämta information som inte fanns att tillgå på annat sätt. På Bayer intervjuades tre personer:

- Gunnar Brobert, Director Epidemiology TA Head (Appendix 1)
 - Arbetar främst med epidemiologiska studier och intervjun fokuserade på PASS vilka kan utföras med epidemiologiska metoder. I litteraturen beskrivs främst PASS av prospektiv design och denna intervju gav därav en ny infallsvinkel kring PASS-studierna.
- Klaudiusz Wierzba, Pharmacovigilance Country Head (Appendix 2)
 - Har det övergripande ansvaret kring företagets farmakovigilansavdelning. Intervjun fokuserade främst kring PSP och vilken roll dessa program kan ha i säkerhetsarbetet efter en produkts godkännande.
- Björn Eklund, Regulatory Affairs, Sakkunnig (Appendix 3)
 - Arbetar på den regulatoriska avdelningen och är sakkunnig. Frågorna syftade till att reda ut vilka regulatoriska krav som finns kring PSP.

Allmänt lade intervjuerna på Bayer fokus på hur de anställda såg på, och använde sig av, det nya regelverket. Delar av denna information användes sedan för att formulera frågeställningar till Läkemedelsverket där en person intervjuades:

- Karl-Mikael Kälkner, Farmakovigilanskoordinator (Appendix 4)
 - Arbetar med frågor rörande farmakovigilans och hänvisning från Läkemedelsverket skedde till just honom vid frågor gällande PASS och PSP. Intervjun fokuserade på vilka regler som gäller i just Sverige och vilken roll Läkemedelsverket har kring dessa studier och program.

6. Resultat

6.1 RMP

Tidigare var det inte obligatoriskt att skicka in en RMP utan regelverken beskrev endast hur myndigheterna skulle behandla dessa data i de fall de skickades in (16). Sedan den nya farmakovigilanslagen trädde i kraft i juli 2012 ska det alltid skickas in en RMP i samband med ansökan om marknadsstillstånd (8, 9). Lagen är dock inte retroaktivt vilket betyder att MAH med läkemedel godkända före juli 2012 som saknar RMP inte behöver skicka in en sådan, så länge inga större förändringar sker med produkten. Vad som ingår i en RMP finns beskrivet i tabell 1 och visar på det värde dokumentet har i beskrivningen av en produkts risk och säkerhet (8).

Enligt den nya farmakovigilanslagen kommer riskhanteringsplanens sammanfattning att publiceras på både EMA:s webbplats och respektive länders egna läkemedelsmyndigheters webbplatser (8). Bakgrunden till detta är att transparensen mot allmänheten ska öka och patienter ska få ett större underlag att ta del av då de har frågor kring ett visst läkemedel. Sedan mars 2014 har EMA börjat med sin publicering av dessa sammanfattningar (17) medan det på Läkemedelsverkets webbplats i skrivande stund (25 november) inte finns några sammanfattningar att tillgå (9).

Tabell 1. Beskrivning av RMP-dokumentets sju avsnitt och dess innehåll (8).

Avsnitt	Innehåll
I - Produktöverblick	Grundläggande information om produkten så som aktiv substans, indikation, dosering med mera.
II - Säkerhetspecifikationer	Summering av säkerhetsprofilen. Här finns information gällande kända och misstänkta risker samt vilken information som för närvarande saknas.
III - Farmakovigilansplan	Beskrivning hur det som framkommit i del II ska hanteras. Detta sker främst genom PASS.
IV - Planer gällande Post Authorization Efficacy Studies (PAES)	För vissa produkter behövs vidare studier på effektivitet bedrivs. I denna del beskrivs vilket behov som finns av PAES.
V - Riskminimerande åtgärder	Beskrivning hur MAH planerar att minimera de risker som patienterna utsätts för eller kan komma att uppleva.
VI - Sammanfattning av riskhanteringsplanen	Populärvetenskaplig sammanfattning som görs tillgänglig för allmänheten
VII - Bilagor	Eventuella bilagor som behövs för att lättare förstå innehållet i riskhanteringsplanen

6.2 PSUR

Kravet att skicka in PSUR startar direkt efter godkännandet av ett läkemedel (10, 11). Utvärderingen ligger inte enbart på myndighetens bord utan MAH måste själv granska och utvärdera vilken påverkan de framkomna data kan ha på läkemedlets säkerhetsprofil och om ändringar måste ske i exempelvis produktresumén till följd av detta. Jämfört med ett läkemedels RMP innehåller PSUR bredare information där bland annat fler biverkningar registreras och utvärderas (8). Om biverkningarna bedöms vara ”viktiga identifierade” eller ”potentiella risker” kan detta leda till en uppdatering av RMP vilken ska skickas in samtidigt som PSUR. I den nya mallen för PSUR som började gälla 10 januari 2013 ligger inte fokus på att rapportera in varje enskilt biverkningsfall utan MAH ska istället fokusera på de mest relevanta fallen och utvärderingen av dessa. PSUR ska inte heller vara det dokument där mer akut säkerhetsinformation tas upp (10).

6.2.1 Granskning av PSUR hos EMA

I och med uppdateringen i regelverket ska samtliga PSUR skickas till EMA, med undantag för de läkemedel som endast är godkända för försäljning i ett enda medlemsland (då sker granskning av lokal läkemedelsmyndighet) (10, 18). Tidigare fanns ett problem då vissa PSUR inte granskades på grund av den stora mängd rapporter som vissa myndigheter fick ta emot (19). Då granskning av PSUR nu sker av en enda myndighet kommer detta minimera risken för dubbelarbete och även minska arbetsbördan på de lokala myndigheterna (20). För att underlätta utvärderingen och få en bättre struktur i arbetet har EMA arbetat fram dokumentet ”European Union Reference Dates” (EURD) (11). Här listas aktiva substanser samt olika kombinationer av substanser för vilka myndigheten bestämt vilka datum samt i vilken frekvens PSUR ska skickas in. Fördelen med detta är att EMA då får in rapporter från alla MAH för en viss substans vid samma tidpunkt. En samlad utvärdering kan då göras med hjälp av all inkommen information om substansen och det slutgiltiga utlåtandet skickas till samtliga berörda MAH:s. I de fall en substans har fler MAH:s handlar det om generiska produkter, där originalproduktens patent löpt ut. Den nytta/risk-bedömning som utförs kan ibland leda till olika utlåtanden gällande samma produkt (10). Detta beror på att en separat bedömning görs för varje indikation som läkemedlet är godkänt för. För att finansiera EMA:s granskning av PSUR:s började de, sedan 26 augusti 2014, debitera MAH en avgift per inskickad PSUR (21, 22). Om den aktiva substansen eller den kombination av substanser som berörs finns med i EURD-listan kan flera MAH:s behöva skicka in en PSUR för gemensam bedömning. I dessa fall delar myndigheten upp avgiften mellan de berörda parterna.

6.2.2 Undantag

För samtliga läkemedel gäller att om det ingår som ett krav i MA eller om de finns med i EURD-listan ska PSUR skickas in (10). De produkter som i övriga fall inte regelbundet måste skicka in PSUR är traditionella växtbaserade läkemedel, generiska läkemedel och läkemedel godkända med stöd av väletablerad medicinsk användning (18, 23). I GVP VII nämns även att homeopatiska medicinska produkter inte heller har något krav på sig gällande regelbundna PSUR (10).

6.3 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

I och med införandet av det nya regelverket har EMA även tillsatt en kommitté med ett övergripande ansvar för riskhantering av humanmedicinska produkter, PRAC (24, 25). Kommittén granskar dokument som skickas in från MAH och återkommer med utlåtanden och/eller rekommendationer till EMA som sedan tar beslut om dessa. Några exempel på berörda dokument är PSUR, RMP samt studieplaner och studieprotokoll från PASS. När det gäller PASS är PRAC:s inblandning inte begränsad till uppstart och avslut utan de kan begära in lägesrapporter när som helst under studiens gång om de ser ett behov relaterat till nytta/risk-profilen (12). Dock är PRAC begränsade i den mån att de endast granskar NIS:ar. Detta på grund av att kliniska studier faller under ett separat direktiv (Direktiv 2001/20/EG). Kommittén är inte heller inblandad om studien utförs i endast ett medlemsland där den utförs på grund av ett krav från den lokala läkemedelsmyndigheten.

Sedan PRAC tillsattes har hårdare krav ställts på de dokument som granskas (Gunnar Brobert, personlig kommunikation). Det utförs mer kvalificerade bedömningar av studiemetodiken vilket har lett till att kraven höjts gällande vetenskaplighet och detaljrikedom på protokollen. Vad kommittén främst bedömer vid granskning av studieplan/-protokoll är den vetenskapliga robustheten i den tänkta studien.

6.3.1 Ökad transparens mot allmänheten

Kommittén hjälper även till med det övergripande farmakovigilansarbete som den Europeiska läkemedelsmyndigheten bedriver (26). För att bidra till målet i GVP gällande ökad transparens publiceras mötesprotokoll, utlåtanden, rekommendationer med mera från PRAC. Det nya regelverket medför att om en MAH av någon anledning får sin produkt tillbakadragen från marknaden ska anledningen till detta publiceras. Det har även blivit lättare att rapportera in oönskade effekter av läkemedel och en databas finns tillgänglig där allmänheten kan få åtkomst till denna information (27). Information angående PASS finns också samlad i en databas vilken är tillgänglig för allmänheten (28). Alla dessa åtgärder bidrar till en ökad transparens.

6.4 PASS

Enligt EMA räknas en studie som en PASS om den utförs efter läkemedlets godkännande, samt har något av följande huvudmål (12):

- Kvantitativ bestämning av risker, både identifierade och potentiella.
 - Hit hör bland annat jämförelser mellan olika grupper (exponerade/icke-exponerade, andra läkemedel etc.) vad gäller frekvens av dessa risker, undersökningar av riskfaktorer samt effektmodifierare.
- Riskutvärdering hos särskilt utsatta patientgrupper.
 - Gravida, patienter med nedsatt organfunktion, specifika åldersgrupper med flera.
- Riskutvärdering vid långtidsanvändning.
- Utvärdera mönster i läkemedelsanvändningen vilka kan påverka läkemedlets säkerhet.
 - Felförskrivningar, doseringsfrågor, samtidig användning av andra läkemedel med flera.
- Mäta effektiviteten av företagets riskminimerande åtgärder.
- Bevisa att ingen risk föreligger.

En checklista har upprättats under projektets gång för att snabbt kunna stämma av om en studie klassas som en PASS eller inte (tabell 2). Utöver detta måste studien vara icke-interventionell för att omfattas av den nya GVP och dess tillhörande regelverk. Med hjälp av frågeformuläret i tabell 3 kan denna bedömning utföras.

Tabell 2. Checklista för bestämning om studien är en PASS eller inte (12).

Vilket är studiens huvudsyfte(n)	✓
Kvantifiering av kända eller potentiella risker	<input type="checkbox"/>
Visa på avsaknad av risk	<input type="checkbox"/>
Undersöka risker hos patientgrupper där data saknas eller behöver kompletteras	<input type="checkbox"/>
Utvärdera risker vid långtidsanvändning	<input type="checkbox"/>
Utvärdera mönster i läkemedelsanvändningen vilka kan ha säkerhetspåverkan	<input type="checkbox"/>
Utvärdera effekt av riskminimerande åtgärder	<input type="checkbox"/>
Inget av ovanstående	<input type="checkbox"/>

The diagram shows green arrows pointing from the checkboxes in the first six rows of the table to a box labeled 'PASS'. A red arrow points from the checkbox in the seventh row to a box labeled 'Annan studietyp'.

Tabell 3. Frågor att ta ställning till för att avgöra om studien kan räknas som en NIS (29).

Studieegenskaper	NIS*	Möjlig interventionsstudie
Är produkten godkänd i det aktuella landet?	Ja	Nej
Sker förskrivningen inom ramen för godkännandet?	Ja	Nej
Hur sker valet av läkemedel?	Enligt klinisk praxis	Genom randomisering
När inkluderas patienterna i studien?	Efter val av behandling	Före val av behandling
Hur behandlas patienten?	Enligt klinisk praxis	Behandling enligt studieprotokoll

*Utöver ovanstående egenskaper måste NIS:ar använda sig av epidemiologiska metoder vid analys av studiedata.

6.4.1 PASS till följd av myndighetskrav

Då ett läkemedel godkänts för försäljning kan läkemedelsföretaget redan ha planerat in vidare säkerhetsstudier i sin RMP, alternativt välja att bedriva sådana studier av annan anledning under läkemedlets livstid på marknaden (12). PASS kan, sedan införandet av det nya regelverket, även vara ett krav bestämt av läkemedelsmyndigheten i ett medlemsland eller av EMA (12, 30). Kravet på en eller flera PASS kan rikta sig mot en läkemedelsprodukt om myndigheten anser att det finns en risk som måste utvärderas vidare baserat på nytta/risk-profilen. Utöver kravet att en studie måste utföras kan myndigheten även ge rekommendationer gällande studiens upplägg. Om den misstänkta risken omfattar mer än ett läkemedel ska de berörda MAH:s uppmuntras att utföra en gemensam PASS. Skulle de trots detta välja att utföra sina egna separata studier kan läkemedelsmyndigheten i samarbete med PRAC ta fram bestämmelser gällande vissa delar i studiens uppbyggnad som varje MAH måste följa (12). Detta görs för att säkerställa att den säkerhetsrisk som misstänks faktiskt kommer innefattas i respektive MAH:s studie. Om kravet på PASS kommer från en enskild myndighet och studien endast kommer bedrivas i ett land sker övervakning och utvärdering av studien enligt lokala bestämmelser (12, 31). I resterande fall sker övervakning och utvärdering av PRAC. För att ge en mer överskådlig bild av vad som gäller då en studie utförs frivilligt eller till följd av ett myndighetskrav har en sammanfattande tabell sammanställts under projektets gång (tabell 4).

Tabell 4. Sammanställning av de bestämmelser som gäller vid icke-interventionella PASS då de är initierade frivilligt av MAH samt då de är initierade till följd av ett myndighetskrav (12, 31-33).

	PASS	
	Frivillig	Myndighetskrav
Godkännande krävs av etikkommitté	X	X
Skriftligt samtycke krävs från patient	X	X
Studien får inte leda till ökad förskrivningen av läkemedlet	X	X
Kompensation till studiecentra får endast täcka extra arbetstid och utgifter	X	X
Studieinformation ska registreras i EU PAS registret, både innan och efter studien.	X	X
Nytta/risk-profilen ska granskas fortlöpande under studiens gång - Uppkomna förändringar rapporteras till berörda myndigheter i de länder där MA innehas	X	X
Slutrapport ska skickas till berörda myndigheter i de länder studien utförts inom 12 månader från datainsamlingens slut	X	X
Studieprotokoll ska godkännas av PRAC innan studien påbörjas *		X
Efter godkännande av PRAC: Protokollet ska skickas för information till berörda myndigheter i de länder studien ska utföras		X
Om större ändringar planeras i studieprotokollet under studiens gång: Ansökan om godkännande för dessa krävs av PRAC *		X
Efter studieslut: - Slutrapport samt en sammanfattning av resultaten ska skickas till PRAC inom 12 månader från datainsamlingens slut - Ansökan om eventuell förändring av MA ska skickas till berörda myndigheter i de länder där MA innehas *		X
Efter granskning av slutrapporten skickas en slutgiltig bedömning till MAH vilken kan leda till: - En förändring av MA - En tillfällig återkallelse av MA - Ett upphävande av MA *		X
Med avseende på EMA:s beslut: Ansökan om eventuell ändring i MA samt ny produktresumé och bipacksedel ska skickas till berörda myndigheter i de länder läkemedlet är godkänt		X

* För lokala studier sker dessa steg i enlighet med den lokala läkemedelsmyndighetens regelverk, istället för att gå via PRAC.

6.4.1.1 Utförande och eventuella följder

PASS kan antingen utföras av MAH själv eller av en tredje part (12). Dock är det alltid MAH som är ansvarig för att prövarna har den erfarenhet, utbildning och träning som behövs för att bedriva studien. Viktigt är även att studien inte får påverka valet av förskrivet läkemedlet samt att den ersättning som ges till prövarna endast täcker extra

arbetstid och extra utgifter till följd av studien (12, 31). Efter datainsamlingens slut ska studierapporten skickas till den nationella myndigheten eller PRAC inom 12 månader.

Om PASS-studien visar på resultat som MAH själv anser föranleda en förändring i MA ska en ansökan om en sådan förändring skickas till den berörda nationella myndigheten om MA gäller ett nationellt godkänt läkemedel, eller till EMA om godkännandet täcker mer än ett medlemsland (12). Dessutom gör PRAC en oberoende granskning av studierapporten och då kan utfallet bli en rekommendation till förändring, ett tillfälligt återkallande eller ett permanent upphävande av MA. Om läkemedlet återkallas tillfälligt krävs det att MAH återigen kan bevisa en positiv nytta/risk-profil för att återfå MA. Exempelvis kan läkemedlets nytta fortfarande överväga riskerna hos speciella patientgrupper och MA kan då återfås med denna indikation.

6.4.1.2 Transparens

För att öka transparensen i studierna har EMA utvecklat det elektroniska registret ”EU PAS register” i vilket information ska finnas rörande alla pågående och slutförda PASS (12). Innan studien påbörjas skickas studieprotokollet in, under studiens gång kan lägesrapporter skickas in och inom två veckor efter färdigställande laddas den slutgiltiga studierapporten upp. Registret medför en förenkling i informationsspridningen mellan EMA, medlemsländernas läkemedelsmyndigheter samt MAH. Registret är även offentligt tillgängligt vilket ökar transparensen gentemot allmänheten (28).

6.4.2 PASS i Sverige, Norge och Danmark

Vid jämförelse mellan Sverige, Norge och Danmark, med fokus på PASS, hittades ett antal skillnader och likheter länderna emellan (tabell 5). De svenska och norska bestämmelserna överensstämmer på samtliga jämförda punkter (33-36). I Danmark utför läkemedelsmyndigheten viss granskning av frivilliga PASS (37, 38). Granskningen sker i de fall Danmark är referensland eller rapportör för produkten, oavsett i vilket land studien utförs. Utöver detta skiljer sig Danmark främst från övriga länder med avseende på etikprovning (39). I Danmark anses inte NIS:ar ha någon påverkan på patienten och behöver således inte etikgranskas. Kopplat till detta hör även det faktum att i Danmark räknas inte frågeformulär som en intervention, vilket är någonting som kräver enskild bedömning i övriga länder (37).

Tabell 5. Jämförelse mellan Sverige, Norge och Danmark gällande regler för icke-interventionella PASS (33-39).

	PASS		
	Sverige	Norge	Danmark
Behöver dokumentation skickas till läkemedelsmyndigheten om studien utförs frivilligt?	Nej	Nej	Endast om Danmark är referensland eller rapportör för produkten (även om studien inte utförs i Danmark)
Får studien innehålla frågeformulär till patienten?	Bedömning sker från fall till fall	Bedömning sker från fall till fall	Ja
Behöver studieplan/-protokoll skickas in för etisk bedömning?	Ja	Ja	Nej
Behövs ett skriftligt samtycke från patient och granskas detta av etikkommittén?	Ja	Ja	- Sekretess och dataskyddslagar måste följas → Samtycke behövs ofta i det avseendet. - Samtycket granskas inte av etikkommittén

6.5 PSP

Huvudsyftet i PSP är, som tidigare nämnts, att ge stöd till patienten och de är inte designade för att utvärdera effekt- och/eller säkerhetsinformation (14). Dock händer det att information rörande oönskade medicinska händelser framkommer under programmets gång men då rör det sig oftast om redan kända, förväntade risker, av lägre allvarlighetsgrad. Några konkreta skillnader mellan en PSP och en mer formell läkemedelsstudie är att PSP inte måste följa ett förutbestämt, reglerat, protokoll utan initiativet och utförandet av en sådan styrs helt av MAH.

Det finns inga generella dokument som alltid måste godkännas av en läkemedelsmyndighet innan programmets start och det finns inte heller något specifikt regelverk kring PSP (Karl-Mikael Kälkner och Björn Eklund, personlig kommunikation). Beroende på programmets utformning kan ett tillstånd eller undantag behövas och då skickas en ansökan om detta till berörd myndighet. Utöver detta finns

inte heller krav på att någon specifik information ska skickas in under programmens gång (utöver säkerhetsrapporter) eller när programmen avslutats.

I tabell 6 illustreras hur PSP förhåller sig till NIS och PASS samt i vilka avseenden dessa kan komplettera varandra. Tabellen sammanfattar även de myndighetskrav som gäller för respektive studie eller program.

6.5.1 PSP historiskt sett

Tidigare klassificerades alla säkerhetsrapporter som inte kom från studier (kliniska eller icke-kliniska) som spontanrapporter (40). Till dessa hörde bland annat rapporter från PSP. Enligt CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) rapport år 2001 sågs inte säkerhetsrapporter som kom från PSP som spontana då en förutsättning för spontanrapporter är att ett kausalitetssamband kan antas. Vad gäller säkerhetsrapporter från PSP har denna information uppkommit vid sidan om programmets huvudsyfte och i samband med direktkontakt mellan patient och sjukvårdspersonal. Dessa data har alltså framtagits genom uppmananden och ett kausalitetssamband kan därför inte antas utan vidare utvärdering. För att data från PSP inte skulle ”späda ut”, och ha en negativ påverkan på spontanrapporternas datakvalité, föreslog CIOMS att klassificeringen ”solicited reports” skulle tillföras. I rapporten framfördes det även att sannolikheten var liten att någon ny viktig säkerhetsinformation skulle framkomma på grund av ett PSP. Säkerhetsrapporternas datakvalité var låg, informationen varierade stort mellan olika typer av PSP och det var svårt att få tag i uppföljningsinformation från patient eller sjukvårdspersonal vid behov.

Tabell 6. Jämförelse mellan NIS samt icke-interventionella PASS och PSP utifrån ett svenskt perspektiv (12, 15, 33).

	NIS	PASS	PSP
Vad är studiens/programmets huvudsyfte?	Varierande (Om säkerhet → PASS) (Om effekt → PAES)	Produktens säkerhet	Stödja patientvården
Innefattar syftet insamling av ny information kring produkten?	Ja	Ja	Nej
Hur påverkas patienten?	Indirekt nytta	Indirekt nytta (via kunskap kring produktens säkerhet)	Direkt nytta
Krävs etiskt godkännande?	Ja	Ja	Nej
Krävs godkännande från Läkemedelsverket innan uppstart?	Nej	- Nej, om studien utförs frivilligt - PRAC-godkännande skickas in för information om studien är ett krav	- Inget generellt godkännande krävs - Godkännande kan krävas för specifika delar av programmet (ex. distribuering av läkemedlet)
Krävs någon annan form av registrering?	Nej	Ja, i EU PAS registret	Nej
Vilken typ av säkerhetsdata kan insamlas?	NIS med fokus på säkerhet → PASS	- Både väntade och oväntade säkerhetsdata/biverkningar - Kan skapa nya farmakovigilanssignaler	- Främst redan kända, icke allvarliga biverkningar - Leder sällan till uppkomst av nya farmakovigilanssignaler
Hur samlas säkerhetsdata in?	Kontinuerlig inrapportering från behandlande läkare	Kontinuerlig inrapportering från behandlande läkare	Fångas upp vid patientens möte med programmets sjukvårdspersonal
Genereras någon form av slutrapport?	Ja	Ja, skickas till Läkemedelsverket inom 12 månader från datainsamlingens slut	Nej
Hur sker kommunikation med Läkemedelsverket?	Via "registrator@mpa.se"	Via "registrator@mpa.se"	Via "registrator@mpa.se"

6.5.2 Säkerhetsdata från PSP

”Solicited reports” kallas de säkerhetsrapporter som genereras genom aktiv och organiserad insamling av data, exempelvis genom kliniska studier, registerstudier med flera (15). Till dessa hör även de rapporter som genereras via PSP, trots att huvudsyftet med programmen inte är insamling av säkerhetsdata. I dessa rapporter måste alla inkomna säkerhetsdata granskas med avseende på kausalitet innan rapporten kan skickas vidare till berörd läkemedelsmyndighet. Om ingen kausalitet finns skickas ingen rapport in. Motsatsen till ”solicited reports” är spontanrapporter. Där har data inte samlats in aktivt och organiserat och för dessa genomförs inte en kausalitetsbedömning på samma sätt. För samtliga spontanrapporter, förutom de där motsatsen redan visats, antar man ett direkt kausalitetssamband mellan biverkan och läkemedelseffekt.

Gällande den typ av säkerhetsinformation som kan inkomma från PSP handlar det främst om information gällande frekvensen av redan kända biverkningar (Klaudiusz Wierzba, personlig kommunikation). Teoretiskt sett borde dessa program kunna generera nya farmakovigilanssignaler, men i praktiken har inget sådant observerats. En orsak till detta kan vara att den information som rapporteras från PSP sällan kan följas upp. I en säkerhetsrapport från en PSP kan det till exempel nämnas feber, utan någon ytterligare information. Jämför man detta med kliniska studier så leder där varje symptom till en uppföljning för att finna den bakomliggande orsaken, eller diagnosen. Det kan alltså vara dataunderlagets begränsade kvalité som leder till att inga nya signaler kan fångas upp.

6.5.3 Förbättringspotential inom lagstiftningen

I och med att PSP inte är designade att samla upp säkerhetsdata kan detta leda till att eventuell uppkommen sådan information håller varierande kvalité (Eva Ingman, personlig kommunikation). Vid övergången från de äldre riktlinjerna (ICH E2D och EudraLex Volym 9a) till GVP modul VI anges det nu att kausalitetsbedömning ska göras för samtliga rapporter, inte bara de allvarliga. I de tidigare riktlinjerna låg fokus istället på att hantera de allvarliga säkerhetsriskerna. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) nämner även att det redan år 2001 uppmärksammades att dessa program höll dålig datakvalité och menar att detta troligen

inte kommer bli bättre av att man ställer hårdare uppföljningskrav. Förslag har lagts fram till förändringar i GVP modul VI vilka syftar bland annat till att:

- Ge en tydligare definition av PSP.
- Endast allvarliga säkerhetsrisker/biverkningar kräver kausalitetsbedömning och särskild inrapportering.
- Det för icke-allvarliga säkerhetsrisker/biverkningar kan antas kausalitet och inte krävas någon särskild inrapportering.

I skrivande stund är det dock oklart om eller hur dessa förslag tagits emot av EMA.

7. Diskussion

De uppdaterade regelverken och den dit hörande GVP har satt fokus på ett mer proaktivt arbete kring läkemedelssäkerhet där säkerhetsåtgärder planeras in innan en risk uppstår. Det finns mycket att vinna på att förbättra farmakovigilansen kring läkemedel och uppdateringen är ett steg i rätt riktning.

Uppdateringen i regelverken har lett till att fler dokument nu ska skickas iväg för granskning vilket hade kunnat riskera att överbelasta läkemedelsmyndigheterna. En lösning på detta var att tillsätta PRAC vilka fick mandat att hålla i det övergripande ansvaret kring riskhantering av läkemedel för mänskligt bruk. En fördel med att ha en dedikerad grupp som sköter alla bedömningar inom samma ämnesområde är att detta bör kunna leda till en högre kvalitet på de bedömningar som utförs vilket resulterar i en ökad patientsäkerhet. Det bör även kunna leda till en mer konsekvent bedömning jämfört med om en bedömning sker av olika läkemedelsverk i olika länder.

Gällande PASS finns nu en tydlig checklista (tabell 2) med vilka syften som innefattas i begreppet PASS. Detta underlättar för läkemedelsföretagen då de ska klassificera sina studier. Det fokus som nu ligger på PASS avspeglar den nytta dessa studier kan ha för ett läkemedels säkerhetsuppföljning efter dess godkännande. Ett ytterligare tecken på detta är att läkemedelsmyndigheterna nu kan kräva att säkerhets- eller effektstudier ska utföras. Dessa studier genererar viktig ”real life data” vilken kan öka säkerheten kring läkemedlet och på så vis göra nytta för patienten.

Det primära syftet med PSP är att ge ett stöd riktat mot patienterna vilket skulle kunna leda till en ökad följsamhet. Den nytta dessa program faktiskt gör verkar dock variera. Av nio undersökta PSP rapporterade fem att programmet lett till en ökad följsamhet (41-45), tre såg ingen skillnad i följsamhet (46-48) och en hade inte undersökt påverkan på just följsamhet (49). I två av programmen där ökad följsamhet inte hade observerats sågs istället andra positiva effekter. Det ena programmet visade en positiv påverkan på patientens livskvalité och en minskad depression (49) medan det andra programmet visade tecken på att patienten ändrade sin livsstil till det bättre i samband med att de fått PSP (47). Resultat från de undersökta programmen tyder på att PSP ger en positiv effekt hos patienterna och på så vis bidrar med nytta. Dock var denna undersökning av PSP:s nyttoaspekter begränsad med endast nio undersökta program och vidare studier behövs för att bekräfta vilken nytta dessa program kan bidra med. Det vore även intressant att se om det finns något samband mellan programmens design och deras resultat.

De sammanfattande tabeller som framtagits under projektets gång syftar till att ge läkemedelsföretag ett verktyg för att snabbt kunna stämma av vad som krävs vid PASS och PSP. Dessa data baseras till största del på de europeiska regelverken och GVP. Projektets syfte var att analysera och tolka de regelverk och riktlinjer som fanns kring PASS och PSP och dessa tabeller kan ses som en sammanfattning av denna analys.

PSP kan ha positiva effekter för patienten, men det utförda projektet visar på att dessa program inte är designade för insamling av ny säkerhetsdata kring en produkt. För insamling av sådana data bör PASS användas då deras huvudsyfte faktiskt handlar om säkerhet, till skillnad från PSP.

Även om regelverken som berör PSP inte är lika omfattande som de för PASS betyder inte detta att dessa program är mindre säkra eller mindre kontrollerade. GVP reglerar hur biverkningarna från programmen ska hanteras och interna SOP:ar på läkemedelsföretagen reglerar hur man internt ska bedriva och kontrollera dessa program. Skulle någonting i programmet vara avvikande kan detta upptäckas då läkemedelsföretaget utför interna kontroller, så kallade ”audits”, eller då läkemedelsmyndigheten utför inspektioner hos företaget.

Gällande PSP verkar det finnas förbättringsmöjligheter i de bestämmelser som reglerar dessa. Från läkemedelsföretagens sida har förslag lagts fram till förändringar från flera

håll (50). Några av EFPIA:s åsikter har nämnts tidigare i denna rapport och läkemedelsföretag har även uttryckt sina åsikter och förslag till förbättringar under en workshop med EMA. Utöver detta ger intervjun på LäkeMedelsverket intrycket av att även de anser att vissa delar gällande PSP bör förtydligas. Allt detta, i kombination med ”Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe (SCOPE)”-initiativet (vilket även det nämns under intervjun), tyder på att vidare uppdateringar i regelverk och riktlinjer kring bland annat PSP troligen kommer att ske.

Jämförelsen mellan de skandinaviska länderna gav ett intressant resultat där olikheter uppvisades mellan ländernas regelverk (tabell 5). Detta tyder på att trots att samtliga länder står under samma övergripande regelverk har nationella tolkningar och bestämmelser utförts. Denna information är viktig att belysa då detta visar på hur viktigt det är för läkemedelsföretag att ha kontroll på både de övergripande europeiska regelverken och de nationella regelverk som styr i landet där studien utförs.

RMP behövde tidigare inte skickas in för varje nytt läkemedel utan MAH avgjorde detta själv. Den modellen kan ses som mer reaktivt, där MAH kunde fokusera på att hantera eventuella problem först när och om de uppkom. I och med de nya reglerna där varje nytt läkemedel måste ha en RMP från start har fokus flyttats till ett mer proaktivt arbete. MAH måste redan innan läkemedlets lansering på marknaden ha funderat kring vilka eventuella säkerhetsrisker det berörda läkemedlet kan tänkas ha samt hur man planerar att hantera och/eller leta efter dessa via exempelvis PASS och PSP.

En RMP är fördelaktig genom att den fungerar som ett dokument där all information kring produktens eventuella risker finns sammanställt. Även om all denna information även tidigare kunnat finnas i exempelvis studierapporter underlättar RMP genom att sökning inte behöver ske i flera olika dokument. Att RMP summeras och även görs offentlig kan ses som ett steg i att göra läkemedelsmarknaden mer öppen vilket skulle kunna leda till ett ökat förtroende bland såväl sjukvårdspersonal som patienter mot just läkemedelsföretagen och deras läkemedel.

Eventuella svagheter i projektets metod skulle främst kunna ligga i den jämförelse som utfördes mellan de skandinaviska länderna. Jämförelsen gjordes inte med avseende på förutbestämda delar av regelverken, utan en mer öppen analys utfördes där de olika regelverken lästes och eventuella skillnader letades upp. Ett större dataunderlag skulle

kunna erhållas om undersökningen istället byggde på förutbestämda frågeställningar som sedan undersöktes i respektive land. Jämförelsen var även begränsad i den mån att den utfördes i ett sent skede av projektet. Det fanns inte tillräckligt med tid för att få svar på eventuella frågor till berörda myndigheter då deras svarstider kan vara långa om ärendet inte är högt prioriterat. De skandinaviska länderna skulle alltså kunna skilja sig åt, eller ha samma åsikt, i fler avseenden än de som presenterats i tabell 5.

Gällande den artikelsökning som utfördes inom området PSP var denna relativt smal, med väl avgränsade söktermer. Fler resultat hade kunnat erhållas om sökning istället skedde med bredare termer eftersom begreppet ”PSP” inte alltid används utan en mer beskrivande term kan förekomma såsom [patient education], [educational intervention], [patient received information], [patient counseling], [patient leaflet] med flera.

Anledningen till den snäva artikelsökningen berodde dels på den tidsbegränsning som låg på projektet samt att artiklarnas syfte var att ge en övergripande inblick, inte en fullständig redovisning av situationen. Framtida forskning skulle kunna ske inom detta område där en djupare analys av utförda PSP skulle kunna ge svar på bland annat vilken programdesign som ger det bästa utfallet för patienten.

En viktig styrka i detta projekt är att det utförts på, och i samarbete med, ett läkemedelsföretag. Genom regelbunden kontakt med anställda på företaget samt tillgång till interna dokument (SOP:ar) och utbildningar har framtagen data kunnat fokusera på de områden där störst behov funnits, sett ur ett läkemedelsföretags perspektiv. Hade projektet istället utförts helt på egen hand skulle framtagen data riskera att fokusera på fel områden och inte vara lika användbar.

7.1 Konklusion

Syftet och användningsområdet skiljer sig mellan PASS och PSP. PASS lämpar sig väl som ett säkerhetsverktyg och dess huvudsyfte är studier på läkemedelssäkerheten. PSP initieras som ett stöd för patientvården men kan samla in viss säkerhetsdata sekundärt till detta syfte. Mycket av den säkerhetsdata som kan insamlas via PSP kan även samlas in via PASS, men mycket av den data som inkommer via PASS kan inte fångas upp i ett PSP. Trots att regelverken rörande farmakovigilans gäller för samtliga EU-länder har olika tolkningar gjorts i de skandinaviska länderna och de lokala regelverken skiljer sig åt i vissa avseenden. Det räcker alltså inte att följa de europeiska reglerna utan företag som utför PASS måste vara väl medvetna om de nationella regelverk som gäller i de länder som studierna utförs.

8. Referenser

1. European Medicines Agency. Good pharmacovigilance practices. 2014.
Webbadress:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp#section2. Besökt 2014-09-12
2. European Medicines Agency. Post-authorisation safety studies (PASS). 2014.
Webbadress:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000377.jsp&mid=WC0b01ac058066e979. Besökt 2014-09-11
3. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). 2014. Webbadress:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp&mid=WC0b01ac058058cb18. Besökt 2014-09-12
4. FASS. Kliniska prövningar - läkemedelsutveckling. 2014. Webbadress:
<http://www.fass.se/LIF/futuremedicine?userType=0>. Besökt 2014-09-07
5. Janusinfo. Om klinisk läkemedelsutveckling. 2014. Webbadress:
<http://www.janusinfo.se/Behandling/Nya-lakemedel/Om-klinisk-lakemedelsutveckling/#ref>. Besökt 2014-09-07
6. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) - Glossary. 2014. Webbadress: <http://www.who.int/ictrp/glossary/en/>. Besökt 2014-09-10
7. Läkemedelsverket. Läkemedelsverkets författningssamling 2011:19:
Läkemedelsverkets föreskrifter om kliniska läkemedelsprövningar på människor (LVFS 2011:19). 2011.
8. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module V – Risk management systems (Rev 1). 2014.
9. Läkemedelsverket. Riskhanteringsplan. 2013. Webbadress:
<http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Ny-EU-lagstiftning-om-sakerhetsovervakning-av-lakemedel-famakovigilans/4Riskhanteringsplan/>.
Besökt 2014-09-18

10. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). 2013.
11. European Medicines Agency. European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure. 2014.
12. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 1). 2013.
13. Kiri VA. A pathway to improved prospective observational post-authorization safety studies. *Drug Saf.* 2012 Sep 1;35(9):711-24.
14. European Medicines Agency. Workshop on patient support and market research programmes. 2013. Webbadress:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/06/WC500144667.pdf. Besökt 2014-09-16
15. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1). 2014.
16. Europeiska Kommissionen. Volume 9A of the rules governing medicinal products in the European Union – Guidelines on pharmacovigilance for medicinal products for human use. 2008.
17. European Medicines Agency. Risk-management plans. 2014. Webbadress:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000360.jsp&mid=WC0b01ac058067a113. Besökt 2014-09-18
18. Läkemedelsverket. Läkemedelsverkets författningssamling 2012:14: Läkemedelsverkets föreskrifter om säkerhetsövervakning av humanläkemedel (LVFS 2012:14). 2012.
19. McAvan L. I betänkande - om förslaget till Europaparlamentets och rådets förordning om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av humanläkemedel, av förordning (EG) nr 726/2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet. Europaparlamentet. 2010.

-
20. Borg JJ, Aislaitner G, Pirozynski M, Mifsud S. Strengthening and rationalizing pharmacovigilance in the EU: where is Europe heading to? A review of the new EU legislation on pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2011 Mar 1;34(3):187-97.
 21. European Medicines Agency. Fees payable to the European Medicines Agency. 2014. Webbadress:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000327.jsp&mid=WC0b01ac0580024596. Besökt 2014-09-26
 22. Europeiska Kommissionen. Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 658/2014 av den 15 maj 2014 om de avgifter som ska betalas till Europeiska läkemedelsmyndigheten för säkerhetsövervakning av humanläkemedel. 2014.
 23. Läkemedelsverket. Periodisk säkerhetsrapportering. 2013. Webbadress:
<http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Lakemedel/PSUR-Work-Sharing-human/>. Besökt 2014-09-26
 24. European Medicines Agency. Countdown to July 2012: the establishment and functioning of the PRAC. 2012.
 25. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - Rules of procedure. 2013.
 26. European Medicines Agency. One-year report on human medicines pharmacovigilance tasks of the European Medicines Agency. 2014.
 27. European Medicines Agency. Europeiska databasen för rapporter om misstänkta läkemedelsbiverkningar. 2014. Webbadress:
<http://www.adrreports.eu/SV/index.html>. Besökt 2014-09-23
 28. European Medicines Agency. EU PAS register. 2014. Webbadress:
http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml. Besökt 2014-09-23
 29. Europeiska Kommissionen. Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel. 2001.
 30. Europeiska Kommissionen. Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för

- godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet. 2013.
31. Europeiska Kommissionen. Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU av den 15 december 2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. 2010.
 32. World Medical Association. WMA declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects. 2013.
 33. Utbildningsdepartementet. Lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor. 2008.
 34. Helse- og omsorgsdepartementet. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven). 2008.
 35. Statens Legemiddelverk. Questions and answers about the introduction of the new pharmacovigilance legislation in Norway. 2014. Webbaddress: http://www.legemiddelverket.no/English/pharmacovigilance/faq_new_phv_legislation/Sider/default.aspx. Besökt 2014-12-02
 36. Socialdepartementet. Läkemedelslag (1992:859). 2013.
 37. Sundhedsstyrelsen. Clinical trials - questions and answers. 2014. Webbaddress: <http://sundhedsstyrelsen.dk/en/medicines/regulation/clinical-trials/clinical-trials-questions-and-answers>. Besökt 2014-12-02
 38. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VIII Addendum I – Member States' requirements for transmission of information on non-interventional post-authorisation safety studies (Rev 1). 2013.
 39. Den Nationale Videnskabetiske Komité. Guidelines about notification. 2013. Webbaddress: <http://cvk.sum.dk/English/guidelinesaboutnotification.aspx>. Besökt 2014-12-02
 40. The Council for International Organizations of Medical Sciences. Current challenges in pharmacovigilance: Pragmatic approaches. Report of CIOMS working group V. Geneva, 2001:57-62.

41. Haddad M, Inch C, Glazier RH, Wilkins AL, Urbshott G, Bayoumi A, Rourke S. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(3):CD001442.
42. Kaliakbarova G, Pak S, Zhaksylykova N, Raimova G, Temerbekova B, van den Hof S. Psychosocial support improves treatment adherence among MDR-TB patients: Experience from East Kazakhstan. *Open Infectious Diseases Journal*. 2013;7(SPEC ISS1):60-4.
43. Pozzilli C, Schweikert B, Ecarl U, Oentrich W. Supportive strategies to improve adherence to IFN beta-1b in multiple sclerosis--results of the betaPlus observational cohort study. *J Neurol Sci*. 2011 Aug 15;307(1-2):120-6.
44. Ruetsch C, Tkacz J, McPherson TL, Cacciola J. The effect of telephonic patient support on treatment for opioid dependence: outcomes at one year follow-up. *Addict Behav*. 2012 May;37(5):686-9.
45. Savill N, Pelton J, Lenox-Smith A, Bushe CJ. A 12-week nursing support programme for carers of children and adolescents in the UK with attention deficit hyperactivity disorder prescribed atomoxetine. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013 Apr;3(2):65-71.
46. Moss AC, Chaudhary N, Tukey M, Junior J, Cury D, Falchuk KR, Cheifetz AS. Impact of a patient-support program on mesalamine adherence in patients with ulcerative colitis--a prospective study. *J Crohns Colitis*. 2010 Jun;4(2):171-5.
47. Tsuyuki RT, Fradette M, Johnson JA, Bungard TJ, Eurich DT, Ashton T, Gordon W, Ikuta R, Kornder J, Mackay E, Manyari D, O'Reilly K, Semchuk W. A multicenter disease management program for hospitalized patients with heart failure. *J Card Fail*. 2004 Dec;10(6):473-80.
48. Yu KD, Zhou Y, Liu GY, Li B, He PQ, Zhang HW, Lou LH, Wang XJ, Wang S, Tang JH, Liu YH, Wang X, Jiang ZF, Ma LW, Gu L, Cao MZ, Zhang QY, Wang SM, Su FX, Zheng H, Li HY, Tang LL, Sun SR, Liu JP, Shao ZM, Shen ZZ. A prospective, multicenter, controlled, observational study to evaluate the efficacy of a patient support program in improving patients' persistence to adjuvant aromatase inhibitor medication for postmenopausal, early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jul;134(1):307-13.

49. Pozzilli C, Schweikert B, Ecarl U, Oentrich W, Bugge JP. Quality of life and depression in multiple sclerosis patients: longitudinal results of the BetaPlus study. J Neurol. 2012 Nov;259(11):2319-28.

50. Pharmaceutical Industry Associations. Management of safety data originating from patient support and market research programmes. 2013. Webbadress:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/06/WC500144670.pdf. Besökt 2015-01-05

9. Appendix

Appendix 1:

Intervju: Gunnar Brobert, Director Epidemiology TA Head, Bayer, Solna

Appendix 2:

Intervju: Klaudiusz Wierzba, Pharmacovigilance Country Head, Bayer, Solna

Appendix 3:

Intervju: Björn Eklund, Regulatory Affairs, Sakkunnig, Bayer, Solna

Appendix 4:

Intervju: Karl-Mikael Kälkner, Farmakovigilanskoordinator, Läkemedelsverket,
Uppsala

Intervju: Gunnar Brobert, Director Epidemiology TA Head

30 oktober kl. 10:00 – 11:00

Bayer, Solna

Närvarande: Robert Abrahamsson (**R**), Gunnar Brobert (**G**)

Introduktion:

G: Det är så numera att myndigheterna kräver att man håller mer koll på sina produkter. Förr gjorde man kliniska prövningar och sedan släppte man ut läkemedlet på marknaden och förlitade sig sedan på spontana rapporter om säkerhet som rapporterades in till myndigheterna. För 10 år sedan fanns det fortfarande inte en RMP för alla produkter, utan det har framkommit mer och mer att man behöver samla ihop all information man har. Numera har alla läkemedel som släpps och godkänns en påtvingad uppföljning där läkemedelsföretagen måste följa upp användning och säkerhet. Vi har i studier observerat exempel där användningen ”ute i verkligheten” skiljer sig mot den tänkta, exempelvis gällande doseringar och indikationer.

R: Vilken typ/inriktning har de PASS-studier som ni på global epidemiology utför?

G: Beskrivningar av vilka andra sjukdomar patienterna har innan de får det eller de läkemedel som ska studeras, hur läkemedel används och vilka indikationer de används till, samt studier av effekt inom en observationell design. Man kan även titta på säkerhet, där man kan jämföra med en annan standardbehandling inom området. Vad som kommit på senare tid är att utvärdera effekter av riskminimiserande åtgärder, ”risk minimisation evaluation”. Detta är ganska nytt och det finns ännu ingen riktig vetenskaplig design för dessa. Inom epidemiologi vill man så långt som möjligt använda sekundärdata. Man vill att det ska spegla ”real life” utan någon aktiv inblandning med exempelvis läkare. Även EMA ser gärna att man gör på detta vis och använder sig av sekundärdata. En fördel med detta är att man slipper undan mycket av den individuella säkerhetsrapportering som sker vid NIS (Non-Interventional Safety) studier. Det är dock inte någon huvudanledning att lägga upp studierna på detta vis, utan fokus ligger som sagt på att samla in ”real life” data.

R: Sedan det nya regelverket 2012 kan myndigheter kräva att MAH (läkemedelsföretag) ska utföra PASS-studier. Finns det fall då myndigheterna kan kräva PASS-studier av epidemiologi-typ?

G: Ja, de ser gärna att man gör epidemiologiska PASS-studier och sådana studier kan ingå som ett krav för godkännandet för produkten.

R: Vad anser du är största skillnaderna mellan epidemiologiska PASS-studier och NIS studier?

G: Det finns ett antal olika skillnader. Dels det här med att epidemiologiska studier oftast använder sekundära data, medan NIS studier har mer primärdata. Sedan jobbar epidemiologiska studier mer mot externa forskargrupper som så att säga ”gör studien åt oss”, det är alltså inte Bayer som driver studien. Då protokollet tas fram är båda parterna medverkande, men sedan när studien genomförs så genomförs den helt och hållet av vår externa part som ofta är en akademisk företrädare eller någon som äger ett stort register som man tycker är bra. Vi arbetar med ett antal forskargrupper som vanligtvis har tillgång till stora register i flera länder.

R: Använder ni er av EudraVigilance databasen? Vet du om den fortfarande är under uppbyggnad eller om de nu fått igång den fullt ut? (Målet är att alla MAH ska kunna rapportera in sina biverkningar direkt dit, istället för att gå via myndigheter)

G: Det är mycket som nu är under uppbyggnad, men jag vet inte hur det ligger till med just den.

R: Vad anser du är de största förändringarna som skett sedan PRAC bildades?

G: Den största förändringen sen de kom till är nog att det nu görs mycket mera kvalificerade bedömningar av metodiken, vilket är ett viktigt framsteg från deras sida. Detta har lett till att det ställs högre krav på vetenskaplighet och detaljriktighet på protokollen de granskar.

R: Hur ser arbetsprocessen ut hos PRAC vid exempelvis bedömningen av studieplan/studieprotokoll

G: Det finns en struktur för vad det är de tittar på, vilket främst är den vetenskapliga robustheten i den tänkta studien. Där finns folk med bland annat epidemiologisk utbildning och det är ganska avancerade kommentarer som ges. PRAC gör kvalificerade bedömningar och föreslår kommentarer till CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) vilka kan ha ytterligare åsikter och sedan tar CHMP beslut. Det är främst PRAC som man som företag parlamentarerar med under denna process i de fall som handlar om tvingande (imposed) PASS, dvs studier av säkerhet som företagen åläggs att utföra för att erhålla godkännande att lansera ett läkemedel.

R: Har arbetet hos PRAC kommit igång helt nu, eller är det fortfarande delar som är i uppstarts-/utvecklingsfasen?

G: Man har absolut kommit igång med att ge synpunkter på studieprotokoll vilket är deras viktigaste uppgift. När det gäller stödsystem för t ex PASS så vet jag inte hur långt de har kommit, det finns fortfarande delar som inte är klara. I dagsläget finns rekommendationer hur företagen ska jobba kring dessa studier och där är en viktig rekommendation att man vill att företagen så långt som möjligt ska basera studierna på sekundära data, till skillnad från NIS studier där man ofta samlar in primära data från patienter. Sedan finns det också en rekommendation att man som företag ska samarbeta med externa akademiska betrodda partners som är oberoende av företagen. Dessa har då frihet att publicera resultat från studierna oberoende av vad de visar, vilket då leder till en ökad trovärdighet. Man har skapat ett nätverk som heter ENCePP (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance) där man kan se vilka forskargrupper som är godkända. För några år sedan fanns det näst intill inga grupper i Sverige, men i dagsläget har detta ändrats och det växer och blir bättre och bättre.

R: Sett till registerstudier, vet du om det alltid behövs ett etiskt godkännande, eller endast om de behandlar känsliga personuppgifter?

G: I Sverige måste etiska kommittén vara inblandad och godkänna även om studien baseras på ett register med avidentifierad information. I vissa andra länder där man har avidentifierade registerdata krävs det inte att man har ett etiskt godkännande eller ”informed consent” (informerat samtycke). Gällande informerat samtycke behövs inte heller detta i Sverige vid användning av registerdata med avidentifierade data. I England till exempel så finns det en välkänd databas (tidigare GPRD (General Practice Research Database) och numera CPRD (Clinical Practice Research Datalink)) där man har en vetenskaplig etisk grupp som tittar främst på studiedesignen och att ingen annan gör exakt samma sak. Det har hänt några gånger att man ifrån samma databas har visat helt olika resultat, vilket kan ge ett oseriöst rykte kring dessa studier. För att förhindra detta kan den här gruppen se redan innan hur man har tänkt att göra och säga ifrån om det inte ser riktigt bra ut.

Intervju: Klaudiusz Wierzba, Pharmacovigilance Country Head

29 oktober kl. 11:40 – 12:40

3 november kl. 13:15 – 14:15

Bayer, Solna

Närvarande: Robert Abrahamsson (**R**), Klaudiusz Wierzba (**K**)

R: Vilka olika typer av PSP finns det, samt vilka bedriver Bayer?

K: Det finns två typer. Det ena är CRS, Compensation Reimbursement Schemes, och det andra är PSDMP, Patient Support and Disease Management Programs. Historiskt sett hade Bayer PSDMP för bland annat cancerläkemedlet Nexavar där en av de kända biverkningarna ”Hand-Foot Syndrome” skulle hanteras. Då kontrakterade man in några sjuksköterskor som besökte patienterna och hjälpte patienterna att ta hand om detta då första symtom uppdagades. Programmen hade mycket fokus på att hantera biverkningar och att öka compliance. Dessa program bedrivs dock inte i dagsläget.

K: CRS har pågått mycket länge och innefattar från Bayers sida främst hormonspiraler. Från början var 4 länder involverade, medan man nu har med 3 länder på grund av att Danska myndigheten sagt nej till att förlänga detta program. Beslutet gällde även det ändrade konceptet d.v.s. utan direkt ersättning till patient. I Danmark och Sverige ersattes patient tidigare med 50% av priset om spiralen togs ut inom 6 månader efter insättningen eller ifall spiralen åkte ut (helt eller partiellt). Vad som sker i Sverige idag är bara en del av det ursprungliga konceptet. I dagsläget skickas en ny produkt ut till ”insättaren” (gynekolog, allmänläkare, barnmorska) efter ett misslyckat insättningsförsök, under förutsättningen att patienten är villig att delta i ett nytt insättningsförsök. I samband med misslyckandet kan biverkningar som är procedurrelaterade uppkomma så som svimningar, blödningar, perforation etc. De som klassas ”serious” baserat på seriousness kriterium ”important medical events” följs upp genom att rapportören kontaktas och ombedes att svara på specifika frågor och/eller fylla i biverkningsformulär som är specifika för viss AE (Adverse Event). På detta vis inhämtar man kompletterande uppgifter. Information om eventuell annan seriousness kriterium kan inte fångas upp på grund av CRS utformning (bara besök på

mottagningen där spiralen sätts in ligger till grund för rapporten). Däremot kan uppföljningsinformation som sänds från rapportören eventuellt indikera annan seriousness kriterium t.ex. ”hospitalization” då rapportören kan beskriva eventuellt händelseförlopp efter misslyckad insättning. Detta är dock ytterst sällsynt att sådan information ges.

R: Vad är anledningen till att företaget har dessa program?

K: Jag tror att en av huvudanledningarna beträffande PSDMP är att öka compliance, att patienterna fortsätter med behandlingen. Det finns patienter som upplever besvär vid exempelvis administrering av läkemedel, får olika reaktioner eller inte upplever någon effekt av sin behandling och på grund av detta slutar att ta sin medicin. Man vill hjälpa patienterna att upprätthålla sin behandling helt enkelt. En signal vi fick från flera håll var att det var uppskattat att enkelt kunna nå de sjuksköterskor som var involverade i programmen. Sköterskorna monitorerade behandlingen och rapporterade avvikelser och hjälpte patienterna att fortsätta med sin behandling.

R: Vilket årtal började ni bedriva PSP och varför?

K: Omkring år 2010 ville den globala ledningen samla in information gällande de program som bedrevs och hur man hanterade inkommen information. Syftet med PSP är att öka terapeutisk compliance och erbjuda support för att tolerera biverkningar i samband med behandlingen, eller träna patienter i att administrera viss produkt. CRS i DK startade 1996 och avslutades 2012. På Island startade CRS 2008 (Mirena) och 2014 (Jaydess), I Norge 2007 resp. 2014. I Sverige startade program 2005 resp. 2014 (CRS för hormonspiraler). PSDMP för Nexavar pågick 2009-2010 och med Betaferon 2009-2011.

R: Om man vill utföra en PSP, vilka dokument (om några) måste godkännas hos myndigheten? (nationell/internationell).

K: Konceptet måste presenteras och motiveras och sedan kan det komma olika frågor från myndigheten rörande detta. Man beskriver vad man har tänkt och sedan kommer myndigheten med sitt utlåtande. Jag minns inte att det var något specifikt protokoll eller formulär man fick fylla i, utan snarare en allmän beskrivning av konceptet. Det vore bra om det fanns ett formulär som beskrev vad som måste besvaras, vilka uppgifter måste levereras

och utifrån detta fattar myndigheten sitt beslut. Som det ser ut nu vet man inte hur beslutsgången ser ut, utan vi levererar de uppgifter vi tycker är viktiga för att beskriva projektet.

Beträffande företagets egna processer så finns det etablerade rutiner och specifika formulär som ska användas för att presentera konceptet/upplägget av PSP och få det godkänt av globala funktioner.

R: I de fall PSP utförs, är dessa någonting som måste beskrivas i RMP?

K: Svar: Jag har inte sett någon koppling mellan PSP och RMP. Om en myndighet ställer krav på uppföljning (ur säkerhets eller effektsynpunkt) så är det PASS-studier som gäller, för då vill man samla in mer kunskap om t.ex. potentiella risker och ”missing information” och se utfallet hos stora eller specifika patientpopulationer. PSP upplägget är inte sådant att man får in denna typ av information (i alla fall inte som primär data).

R: Sett ur ett säkerhetsperspektiv, kan dessa studier generera någon form av ny säkerhetsdata?

K: Potentiellt ja, men utifrån det jag hört från kollegor på andra företag och globala funktioner från andra företag t.ex. på DIAs mötet har detta inte skett ännu (enligt den information jag besitter). Vi kan dock inte utesluta att det finns exempel på ny säkerhetsinformation ur det globala perspektivet med tanke på det höga antalet PSP:s som görs och mycket höga antalet patienter som ingår i dessa. Det kan ju hända att PSP bekräftade tidigare signaler eller bidrog till misstanke om en signal, men att bara PSP och ingenting annat runtom skulle ha resulterat i en signal har jag inte sett. Vad man kan få in är information gällande frekvensen av redan kända biverkningar. Ytterligare kan kunskap/erfarenhet kring återinsättandet av läkemedel och dosjustering m.m. som har sin koppling till biverkningar och dess hantering, vara ny eller kompletterande.

R: Samlas de eventuella säkerhetsdata in aktivt eller handlar det mer om att patienter ibland självmant nämner sådan info?

K: Det är inte så att man ringer och frågar om patienten har någon biverkan att rapportera, utan i de PSP Bayer bedriver är det så att sjuksköterskan helt enkelt frågar ”hur mår du idag?” i samband med planerade/schemalagda möten och därigenom får den initiala info om en biverkning eller följer upp det redan kända tillståndet som har med biverkningen att göra och får ytterligare information (kanske till och med nya symptom eller diagnos etc. vilket också ska rapporteras till Bayer). Biverkningarna kommer alltså in naturligt då patienterna beskriver sitt tillstånd. Utöver detta kan insättningen av spiral leda till att patienten upplever smärta, svimmar, blöder etc. vid själva insättningen, men då är det mer procedurrelaterade reaktioner. Dessa ska dock också rapporteras till Bayer och registreras i företagets databas och relevanta fall rapporteras vidare till myndigheten.

R: Vilken påverkan har myndigheten på PSP? hur är de inblandade? Finns någon form av guide/regelverk att förhålla sig efter?

K: Det finns inget PSP formulär i Sverige, Island Norge eller Danmark som kom på myndighetens initiativ vad jag känner till.

R: Har dessa program (här CRS) lett till någon faktisk skillnad för företaget, positiv eller negativ, eller leder programmen "enbart" till skillnader för patienter/sjukvårdspersonal/övriga?

K: Huvudsyftet med programmen är som sagt att ge stöd till patienterna, men de kan även ge en positiv image på företaget. Utöver detta kan man till exempel fånga upp om en viss mottagning har högre frekvens av misslyckade insättningar och erbjuda träningar etc. för att avhjälpa detta problem. I förlängningen är även detta bra för patienterna då de utsätts för färre misslyckade insättningar.

R: Finns det vid planering av PSP alltid en plan hur man ska samla in, klassificera och hantera eventuella biverkningar som nämns?

K: Man skapar inte formulär där huvudsyftet med programmet skulle vara att samla in biverkningar, men om biverkningar uppstår inom konceptet har man beredskap och klara rutiner för hantering av dessa.

R: Hur ser ni på Bayer till att de som bedriver programmet har korrekt utbildning/träning för att hantera eventuell inkommen säkerhetsdata?

K: Man arrangerar uppstartsmöten där man bland annat tränar personal i farmakovigilans och även under programmets gång kan träningar hållas vid exempelvis personalbyten eller vid andra behov. Man tillhandahåller även formulär som beskriver eller indikerar hur biverkningar ska rapporteras in.

R: Enligt det nuvarande gällande regelverket/guidelines ska alla oönskade händelser som inkommer i PSP rapporteras som "solicited"/uppsökta och aldrig som spontana. Ser ni någon nackdel/begränsning i och med detta?

K: Från PSP sänder vi in till myndigheten alla rapporter utan att behöva ta hänsyn till kausalitetssambandet bara de uppfyller kraven för allvarlighetsgrad (serious). Detta beror på att vi har en väldigt specifik typ av PSP. Det finns ingen alternativ förklaring till det inträffade (t.ex. perforation som kan uppstå i samband med insättningsproceduren, eller om patienten svimmar vid insättningen). Dock vid andra program finns det utrymme för alternativa förklaringar. Men från Bayers sida här i Sverige är det så att vi är i den enkla situationen eftersom vi vet att det är vår produkt med dess tillhörande procedur som lett till en oönskad reaktion och vi behöver inte analysera fallet ytterligare på lokal nivå.

I andra program kan en potentiell svårighet uppstå om en patient har flera läkemedel och man inte kan avgöra vilket/vilka av dem som orsakat biverkan då uppgifterna kan vara bristfälliga eller den iakttagna reaktionen kan vara resultat av polyfarmaka.

PSP rapporterna klassas som studierapporter.

R: PSP av typen reimbursement, vad är målet med dessa? Hur väljer man ut vilken typ av patienter etc. som kvalificerar att få denna support?

K: Öka tillgängligheten och erbjuda möjlighet till fler försök till insättning av spiral om det första misslycktas. Det finns inga specifika exklusionskriterier (förutom det som kan stå i SPC) utan programmen riktar sig till de som tar det berörda läkemedlet.

R: Utöver de PSP ni har i dagsläget, kan du se något specifikt behov som finns där en PSP skulle göra nytta? Något specifikt land eller sjukdom eller liknande?

K: Det vore ju framförallt cancerpatienter, där många kända och förväntade biverkningar uppstår. PSP skulle kunna leda till att man upptäcker dessa i tid och kan hantera dem för att mildra effekterna. Det andra kan vara om vi har någon ”medical device” med i bilden, till exempel injektorer vid MS. Om man går från en version av injektor till en annan kan risk finnas att felaktig hantering sker. Det kan då vara bra om det finns sjuksköterskor som kan följa upp och vid behov utbilda i användandet.

K: Annars kan man ha mer ”avsides” patientsupportprogram där man till exempel via mobil kan påminna patienten att ta sina mediciner vid rätt tidpunkt. Det skulle även kunna användas då doser har justerats efter långvarig användning. Risken finns annars att patienten tar den gamla dosen av ren vana och en påminnelse skulle då kunna minska denna risk.

R: Det nämns att ett problem med PSP är att eftersom de inte är designade att samla upp säkerhetsdata finns risk att när sådana data väl nämns av patient blir informationen ofta för ospecifik för att kunna generera en fullständig rapport. Har ni några förslag på hur man skulle kunna förändra arbetssättet kring PSP för att ge dessa en mer användbar roll gällande insamling av säkerhetsdata?

K: Lösningen skulle kunna vara att man har klara riktlinjer hur man ska samla in informationen, t.ex. i relation till hur allvarlig reaktionen är.

Även vid uppföljningen av information skulle specifika formulär kunna säkerställa att insamlingen blir så effektiv som möjligt och relevant data fås in. Så kallade CSI (case of special interest) skulle kunna få mer utrymme och personalen som samlar in information skulle kunna få träning i dessa.

Å andra sidan skulle det underlätta och frigöra resurser om man t.ex. kunde sammanställa de vanliga icke allvarliga biverkningarna i en tabell (kumulativ sammanställning), istället för att processa enskilda fall. Med andra ord, viss prioritering kring detaljnivå med på förhand definierad fokus kring vilken data som ska samlas in.

R: Har företag börjat använda sig av EudraVigilance databasen ännu, eller är den fortfarande under uppbyggnad? Hur hjälper/kommer denna att hjälpa företaget? Hur rapporterar ni i dagsläget?

K: I Sverige rapporterar vi direkt till EV databasen medan våra danska och norska rapporter fortfarande rapporteras till de nationella myndigheterna. Isländska rapporter sänds

av huvudkontoret direkt till EV databasen. Datum för övergången för direktrapportering av danska och norska fall till EV databasen är inte känt för oss.

R: Kan det genereras en ”farmakovigilans-signal” från en PSP?

K: Teoretiskt sett ja. Det finns inga restriktioner på populationen (utom eventuellt det som uppges i SPC), så det borde kunna uppkomma inom det stora antalet involverade patienter. Signaler kan dock inte fångas upp om underlaget är av begränsad kvalitet. Det kan hända att PSP-patienten har genererat någonting helt nytt men att företaget inte vet om detta då det t.ex. endast rapporterats symptom som kan vara kända, och ingen uppföljning görs för att säkerställa rapportering av diagnos men i själva verket är diagnosen en ny/okänd reaktion. Jämfört med kliniska prövningar så leder där en rapport om ett symptom, exempelvis feber, att man utreder detta vidare för att hitta eventuell bakomliggande diagnos. En annan aspekt kan vara eventuella interaktioner då patienter i PSP kan behandlas med andra läkemedel eller hälsokostprodukter. Samma patienter skulle teoretiskt sett kunde vara exkluderade från kliniska prövningar. Här får vi en chans att fånga upp eventuella nya interaktioner. Samma gäller vissa patientpopulationer som t.ex. mycket äldre eller patienter med inopererad hjärtklaff och deras respons på behandlingen eller proceduren kopplad till behandlingen.

R: Vad skiljer PSP från ”risk minimisation measures” som nämns i GVP 16 (XVI)?

K: Jag har inte sett PSP omnämnt i detta sammanhang. Bara i GVP modul VI beträffande rapportering av AE från PSP. Huvudsyftet med PSP är att hjälpa patienter att behålla compliance, medan information om biverkningar är ett resultat av kontakt med patienten som PSP personalen har. Vid risk minimisation measures ligger huvudsyftet istället på att minimera de risker man redan känner till eller förväntar sig kan uppkomma. Då agerar man proaktivt.

R: Vid utförande av en PSP, finns det några externa dokument ni förhåller er till, eller är det främst företagets egna SOP:ar som reglerar vad som ska göras?

K: Det är främst SOP:ar, således interna dokument som styr.

R: Vet du hur det ser ut hos andra företag, exempelvis hur LIF ser på regelverket kring PASS, PSP etcetera? Finns några allmänna åsikter eller diskussioner som hålls?

K: Främst det faktum att det tar mycket resurser att bedriva PSP, men att dessa inte genererar några signaler.

R: Planen är att jag ska intervjua någon från Läkemedelsverket som har information kring PASS (möjligen även PSP). Finns det några frågeställningar som du vill att jag tar med mig dit? Oklarheter i deras föreskrifter etcetera?

K: För PASS vidkommande så får vi den information som behövs. Främst gäller det i sådana fall frågor kring hur de ser på förslaget att ta fram någon form av riktlinjer för PSP.

Intervju: Björn Eklund, Regulatory Affairs, Sakkunnig

19 november kl. 13:05 – 14:00

Bayer, Solna

Närvarande: Robert Abrahamsson (**R**), Björn Eklund (**B**)

Introduktion:

B: Jag är något som heter sakkunnig, och mitt fokus är vår partihandel. Från Läkemedelsverkets sida ses Bayer AB till stor del som en partihandlare som köper och säljer läkemedel, då ingen produktion sker i Sverige. Bayer AB är också innehavare av godkännande för försäljning (MAH) eller representant för MAH för Bayers läkemedel i Sverige, och så driver Bayer kliniska prövning av läkemedel i Sverige. På europeisk nivå regleras partihandeln av det Europeiska regelverket av GDP (Good Distribution Practice) och i Sverige finns Läkemedelsverkets egna författningar kring partihandel. Sedan finns läkemedelslagen, där mer övergripande information finns vad man får och inte får göra med läkemedel.

R: Om jag har förstått det rätt bedriver Bayer för tillfället två PSP av typen Compensation Reimbursement Schemes. Vad är anledningen till att företaget har dessa program?

B: Programmen ses som en tjänst riktad till patienterna för att de inte ska behöva betala dubbla kostnader utifall insättandet av spiralen inte kunnat fullföljas men då ett nytt försök anses som önskvärt.

B: Läkemedel får inte ges bort till patient eller läkare då detta kan ses som förbjuden reklam eller som en muta. Det enda sättet att gratis ge ut läkemedel är som läkemedelsprover, och då max ett prov per år per läkare. Om läkemedel ska få distribueras på annat sätt än vad som ingår i tillståndet som partihandlare måste ansökan skickas till Läkemedelsverket. De ersättningsprogram som bedrivs av Bayer på två av företagets hornomspiraler krävde således ett godkännande för att få startas upp.

B: I Sverige och Norge får man ha program för att ersätta en produkt, men inte i Danmark. Där ses det som reklam/muta och att det är förskrivningsdrivande. I avslaget hänvisade den danska läkemedelsmyndigheten till läkemedelslagen där det står att man inte får ge ut läkemedel gratis till allmänheten annat än som läkemedelsprov.

R: Om man vill utföra en PSP, vilka dokument (om några) måste godkännas hos läkemedelsmyndigheten?

B: Det finns inga generella dokument som alltid måste godkännas. Man ansöker om undantag eller tillstånd endast om aktiviteten går utanför det tillstånd företaget innehar. Företaget bör själv veta vad det erhållna tillståndet innefattar och utifrån detta göra en bedömning. Läkemedelsmyndigheten ska inte användas som en form av konsulter dit man skickar in dokument på rutin för bedömning. Är man osäker kan man dock alltid ringa in och fråga.

R: Krävs ett etiskt godkännande för att utföra PSP?

B: Jag kan inte ge ett direkt svar på den frågan utan det kan nog variera från fall till fall. Allmänt för PSP finns nog ingen generell metod utan man får se till det specifika programmet som planeras och kontrollera detta mot de olika regelverk som kan beröras.

R: Under programmets gång, vilken information skickas då till myndighet, utöver uppkomna säkerhetsrapporter?

B: Generellt skickas inte information till någon myndighet på rutin under programmets gång. Möjligen skulle detta göras om det stod som ett krav för godkännandet av programmet. Men rent generellt har vi inga övriga krav på att rapportera under programmets gång.

R: Genereras någon form av slutrapport från programmen?

B: Möjligen om detta kan vara värdefullt för företaget i sig, men det finns inga krav på att data ska sammanställas då programmen avslutas.

R: Vilken påverkan har Läkemedelsverket på PSP? Finns någon form av guide/regelverk att förhålla sig till?

B: Det är viktigt att stämma av med Läkemedelsverket om man får utföra det program man tänkt, åtminstone om det är någonting som står utanför det godkännande som innehas. Det är Läkemedelsverket som kan godkänna eventuella PSP som ligger utanför företagets godkännande. Det finns, som nämnt tidigare, inget specifikt regelverk för just dessa program. Man får se till de övriga regelverk som finns och som möjligen berörs, så som partihandels- och läkemedelslagen etcetera och utifrån dessa bestämma hur programmet bör läggas upp och om någon ansökan krävs.

R: Jag ska intervjua en person från Läkemedelsverket nu på fredag som har information kring PASS (möjligen även PSP). Finns det några frågeställningar som du vill att jag tar med mig dit?

B: Berätta om vår uppfattning av PSP, att man menar på att det inte finns några generella riktlinjer om vad som gäller för en PSP utan att det måste ses till det enskilda programmet och därefter göras en bedömning. Om företaget önskar göra någonting som står utanför godkännandet måste ansöka om ett undantag skickas in, men om det håller sig inom ramarna för godkännandet behövs egentligen ingen ansökan. Utöver detta bedöms för respektive program vilka regelverk som måste följas gällande etik, distribution etcetera. Delar Läkemedelsverket denna bedömning, eller har ni en annan syn på hur företagen bör behandla PSP?

Intervju: Karl-Mikael Kälkner, Farmakovigilanskoordinator

21 november kl. 09:00 – 10:30

Läkemedelsverket, Uppsala

Närvarande: Robert Abrahamsson (**R**), Karl-Mikael Kälkner (**KM**), Eva Ingman (**E**)

PASS (Post Authorization Safety Studies):

(när ”PASS-studier” nämns i denna intervju syftar det på icke-interventionsstudier.

Interventionsstudier styrs av det regelverk som gäller för kliniska studier)

Introduktion:

KM: Jag har en roll på Läkemedelsverket som heter farmakovigilanskoordinator vilket är kopplat till att vi inte haft en farmakovigilansämnesområdesansvarig på två år. Tidigare var jag enhetschef i 2,5 år på ES1 och började min tid som klinisk utredare på läkemedelssäkerheten och jobbade 1 år som utredare på ES3 som onkolog. Sedan ungefär en månad tillbaka finns det nu en person tillsatt som farmakovigilansämnesområdesansvarig.

R: I vilka fall behöver Läkemedelsverket godkänna en PASS-studie innan den påbörjas och i vilka fall vill ni endast ha in protokoll i informationssyfte?

(Bakgrundsinformation: PASS-studier kan bedrivas på företagets eget initiativ (”frivilligt”) eller till följd av ett myndighetskrav. Enligt GVP VIII godkänns internationella studier via PRAC och nationella studier ”enligt nationella regelverk”. Frågan syftar till att ge ett mer specifikt svar vad som gäller i just Sverige (både vid frivilliga studier och vid myndighetskrav). Exempelvis har jag inte sett det nämnas någonstans att Läkemedelsverket vill ha in någonting annat än slutrapporter från frivilliga studier, men jag har hört exempel där även studieprotokoll efterfrågats innan/vid studiens start. Det finns således ett behov av ett förtydligande kring detta.)

KM: I den svenska lagtexten (Lag om ändring i läkemedelslagen (1992:859)) som är tolkad utifrån de EU-direktiv och förordningar som kom står det i 10b§ att vi ska godkänna alla PASS-studier till följd av ett myndighetskrav som ska utföras i Sverige. Sedan kom det

en paragraf till, 10c§, där det även står att detta godkännande kan ges av PRAC. Det krävs alltså inget ytterligare godkännande av Läkemedelsverket om PRAC gett sitt godkännande.

KM: I de fall studierna inte är ett krav från myndighet behöver protokollet för tillfället inte godkännas innan studiens start men slutrapport ska skickas in efter studiens slut. Utöver detta ska samtliga PASS-studier registreras i EU PAS registret, oavsett om de är till följd av ett myndighetskrav eller frivilliga. Från Läkemedelsverkets sida är detta tillräckligt gällande frivilliga studier. Om Läkemedelsverket då behöver få in information gällande en studie kan denna inhämtas från detta register.

KM: I de diskussioner som pågår här på Läkemedelsverket lutar det mot att tydligt lägga fram att frivilliga PASS-studier inte behöver skickas in som protokoll, men att slutrapporten ska skickas in. Detta är dock diskussioner som pågår för tillfället och därmed inte helt bestämt ännu. Det skulle alltså kunna bestämmas att Läkemedelsverket även ska granska protokoll för frivilliga PASS-studier med fokus på om studierna innebär att användningen av läkemedlet gynnas.

E: Enligt min erfarenhet skickar många företag in sina protokoll till registrator på Läkemedelsverket för att checka av att den räknas som en icke-interventionsstudie. Det kan vara så att man har något extra formulär eller liknande och där kan bedömningarna skilja sig åt länder emellan, och därför skickar man in för bekräftelse.

KM: Det stämmer att många företag gör så, och denna bedömning kan skilja sig mellan länder. Dessa frågor hamnar här i Sverige på kliniska prövningsenheten vilka tittar efter om det är en interventionsstudie eller ej, men de tittar inte på några övriga detaljer kring studien, såsom om den påverkar förskrivningen. Skulle våra jurister komma fram till att vi måste granska och godkänna även frivilliga studier måste vi hitta en intern struktur för detta och då skulle även denna bedömning kunna hamna på kliniska prövningsenheten. Vår förhoppning är att detta ska vara bestämt innan jul.

KM: En annan intressant sak är att lagtexten nämner endast ”imposed” eller ”voluntary”, medan vi i RMP även har en kategori III och IV. Detta betyder att vi delar upp de frivilliga PASS-studierna i ”required (kategori III)” och ”voluntary (kategori IV)”, där required är studier som myndigheterna kan rekommendera att man utför men inte satt som ett krav att de ska utföras. Denna kategori III har egentligen inget lagrum att hänvisa till utan det är någonting som man kommer överens om mellan företag och myndighet. Voluntary är de

studier som företaget helt själv initierar. Det är relativt vanligt att en frivillig PASS-studie är av typen ”required” i RMP.

R: När vill Läkemedelsverket få in slutrapporter från PASS-studier? Både vid frivilliga studier och vid studier till följd av ett myndighetskrav?

KM: I båda fallen ska slutrapporten skickas in inom 12 månader efter datainsamlingens slut. Detta gäller för studier som startat efter att det nya regelverket trädde i kraft i juli 2012.

R: I de fall information ska skickas in till Läkemedelsverket, vilken information är det då man vill få in? Vilken bakgrundsinformation behövs och vilka frågeställningar ska besvaras?

(Bakgrundsinformation: För tillfället finns ingen information på Läkemedelsverkets hemsida som beskriver vad som gäller i Sverige, utan den information man hittar är endast hänvisningar till EMA:s hemsida.)

KM: Som nämnt ovan ska slutrapporten skickas in till Läkemedelsverket. Om företaget själv anser att resultatet medför ett behov av en uppdatering av produktresumén skickas detta in till oss som en variation.

R: Då information gällande PASS-studier ska skickas till Läkemedelsverket, finns någon speciell epostadress kopplad till detta, eller går allt via registrator@mpa.se?

KM: Informationen ska gå via Registrator.

R: På ett större plan, finns det i Sverige några lokala bestämmelser kring just PASS-studier vilka skiljer sig från övriga Europa? Alternativt, finns det några lokala bestämmelser överhuvudtaget?

KM: Det finns inga specifika svenska bestämmelser utan man följer EU-förordningar och direktiv.

R: Kommer information om lokala bestämmelser, eller riktlinjer, att läggas ut på Läkemedelsverkets hemsida?

(Bakgrundsinformation: I exempelvis Norge och Danmark finns information på de lokala läkemedelsverkens hemsidor, vilket bidrar till en bättre tydlighet vad som gäller just i det aktuella landet, även om en hel del är taget direkt från EMA:s riktlinjer.

Norge:

http://www.legemiddelverket.no/English/pharmacovigilance/faq_new_phv_legislation/Sider/default.aspx

Danmark:

<http://sundhedsstyrelsen.dk/en/medicines/regulation/clinical-trials/clinical-trials-questions-and-answers>)

KM: Detta är absolut på gång! Förhoppningsvis är detta klart innan jul, och det lutar mot att det blir utformat som en "Questions and Answers (Q&A)". Inget definitivt datum är dock satt för färdigställandet och publicering.

R: Om ett företag skickar in ett protokoll på en studie, hur skiljer ni på om det är en NIS (Non-Interventional Study), eller om det är en PASS-studie? Skiljer sig den bedömning ni utför om studien är en NIS eller PASS?

KM: PASS är icke-interventionella och bedöms som ovan om frivilliga eller myndighetskrävda. Eventuella icke-interventionella studier som inte är PASS bedöms inte av Läkemedelsverket. Om man vill göra en icke-interventionell studie som inte har fokus på effekt eller säkerhet är inte detta någonting som vi granskar.

R: Finns det någon form av samarbete mellan de nordiska ländernas läkemedelsverk gällande PASS-studier?

(Bakgrundsinformation: Många av de PASS-studier som utförs av exempelvis Bayer bedrivs i flera länder samtidigt, och då ofta i just de nordiska länderna.)

KM: Inte på något reglerat sätt förutom om det görs i samband med någon speciell procedur där sådant samarbete krävs.

PSP (Patient Support Programs)

R: Om ett företag väljer att starta upp ett PSP-program, måste någon del av detta granskas av er på Läkemedelsverket?

KM: Nej, eftersom syftet med PSP inte är att studera säkerhet eller effekt av läkemedlet.

R: Om ett godkännande krävs, vilken information ska då skickas in för granskning? Finns något specifikt formulär sammanställt för detta ändamål?

KM: Ingen särskild blankett.

R: Finns någon speciell epostadress kopplad till detta, eller går allt via registrator@mpa.se?

KM: Eventuella frågor kan gå via Registratör

R: Finns det några specifika frågeställningar som ni fokuserar på vid bedömningen?

KM: PSP bedöms inte.

R: Skickas ett skriftligt godkännande/utlåtande ut till företaget efter granskningen?

KM: Nej

R: Efter programmets uppstart, vill ni endast ha in biverkningsrapporter eller finns det andra uppföljningar eller slutrapporter etcetera som ska sammanställas och skickas in?

KM: Eventuella biverkningsrapporter hanteras som "solicited" och skickas, men det finns inga övriga dokument som ska skickas in. Ytterligare information kanske kan ges från mina kollegor på läkemedelssäkerhetsavdelningen här på Läkemedelsverket.

Kompletterande information 2014-11-28:

KM: Efter diskussion med Anna-Lena Berggren gruppchef på signalgruppen på avdelningen för Läkemedelssäkerhet så efterfrågar vi inte något ytterligare än det som nämns i GVP modulen.

R: Hur definierar ni på Läkemedelsverket PSP (Patient Support Programs)? Vad tycker ni om den utökade definitionen som föreslogs på EMA:s workshop on Patient Support Programs som kan läsas nedan?

(Bakgrundsinformation:

Enligt GVP VI:

”A patient support programme is an organized system where a marketing authorization holder receives and collects information relating to the use of its medicinal products. Examples are post-authorisation patient support and disease management programmes, surveys of patients and healthcare providers, information gathering on patient compliance, or compensation/re-imburement schemes.”

EMA:s ”Workshop on Patient Support Programmes and Market Research Programmes” 2013:

”A Patient Support Programme is a service that involves direct interaction with patients and/or patient carers for the purpose of:

- Helping to manage a patient’s medication and/or disease outcomes (e.g., adherence, awareness, education), or*
- Helping patients understand their condition and provide advice on managing disease e.g. lifestyle (exercise), diet or*
- Providing a service or arranging financial assistance for patients (e.g. reimbursement support, product discount)*

These programmes are not usually designed or intended to elucidate safety, effectiveness or efficacy information on the product(s). ”

KM: Läkemedelsverket har inte någon annan definition än GVP och har inte tagit någon särskild ställning i frågan om Workshopens definition.

R: Har du någon åsikt gällande hanteringen av Adverse Events från PSP?

(Bakgrundsinformation: I dagsläget ska alla säkerhetsrapporter från PSP klassas som ”solicited reports” och därav bedömas med avseende på kausalitet samt innehålla viss minimum-information gällande händelsen. Då programmen inte är utformade för att samla in

denna typ av information kan det leda till att en stor del av rapporterna saknar information och inte kan följas upp)

KM: Från perspektivet PSUR utredare så kan jag personligen tycka att information från PSP vad gäller säkerhetsinformation kan vara av mycket varierande kvalitet och många är mycket sparsamma. Egentligen är det enheten för Läkemedelssäkerhet som är bäst på att besvara frågan, men vad jag förstått pågår det diskussioner hur man ska se på värdet av säkerhetsinformation från PSP.

KM: Det finns exempel där vi fått in många rapporter om till exempel dödsfall, men utöver detta fanns ingen ytterligare information. Någon hade ringt upp en anhörig person och därifrån fått veta att personen i fråga hade avlidit, men ingen ytterligare information gavs. Då var det enda man visste att personen hade avlidit, och att denne stått på det undersökta läkemedlet. Det hade alltså genererats väldigt sparsamt med säkerhetsinformation.

Kompletterande information 2014-11-28:

KM: Detta är avstämt med Anna-Lena Berggren. Diskussionerna har i september utmynnat i en uppdatering av GVP Module VI och även GVP Module III, som gäller farmakovigilansinspektioner, och därmed lär det inte vara aktuellt med en annan uppfattning den närmsta tiden.

R: Som det ser ut i dagsläget när man läser GVP modul VI, vilken till viss del behandlar PSP, ska företagen skicka in all säkerhetsinformation de får in. Detta oavsett om den är oväntad eller förväntad eller om den räknas som allvarlig eller icke-allvarlig. Informationen ska kausalitetsbedömas samt skickas in som separata ICSR (Individual Case Safety Report). Det verkar finnas ett önskemål från läkemedelsföretagens sida (baserat på EFPIA position paper samt EMA:s workshop om PSP (2013)) att endast skicka in ICSR vid oväntade och vid allvarliga säkerhetsrisker/biverkningar och att övriga fall behandlas på annat vis (exempelvis redovisas i PSUR).

Hur ser du/ni på detta förslag?

KM: Även denna fråga kan läkemedelssäkerhet svara bättre på, men jag kan konstatera att det kommer att behöva förtydligas.

Kompletterande information 2014-11-28:

KM: Som ovan så är GVP modulerna nu uppdaterade och eventuella förbättringsförslag kommer i nästa revision.

R: Tror du att en förändring/utökning kommer att ske i GVP modul VI, eller annat dokument, för att vidare förtydliga vad som gäller för PSP-program?

KM: Ja. Europakommissionen insåg att man behöver utvärdera denna lagstiftning och det finns någonting som heter ”SCOPE” (Strengthening Collaborations for Operating Pharmacovigilance in Europe) vilket är ett samarbete mellan de europeiska läkemedelsmyndigheterna och europakommissionen. Detta syftar till att utvärdera vad som har hänt i praktiken gällande de saker som innefattas i lagstiftningen, d.v.s. avseende PASS-studier, RMP, utbildningsprogram och biverkningshantering.

R: Sett till det faktum att PSP-program idag bedrivs av flera olika läkemedelsbolag gällande flera läkemedelsprodukter, hur ställer du dig till förslaget att någon form av riktlinjer borde sammanställas?

(**Bakgrundsinformation:** I dagsläget benämns PSP väldigt sparsamt inom EMA:s guidelines (GVP), och inte alls inom lagtexter. Detta medför en ovisshet kring vad som faktiskt bör beaktas vid planeringen av dessa program samt vad myndigheterna har för roll utöver biverkningsrapporteringen.)

KM: I dagsläget finns det ont om bra svar i frågor kring PSP och jag ser att behovet finns för ett förtydligande kring detta. Här behöver vi som myndighet vara tydliga, oavsett om dessa program hamnar på vårt bord eller inte.

R: Utifrån intervjuer på Bayer om PSP menar man på att det inte finns några generella riktlinjer om vad som gäller för en PSP utan att det måste ses till det enskilda programmet och därefter göras en bedömning. Om företaget önskar göra någonting som står utanför godkännandet (exempelvis ersätta hormonspiral vid misslyckat insättningsförsök) måste ansöka om ett undantag skickas in, men om det håller sig inom ramarna för godkännandet behöver egentligen ingen ansökan skickas in. Utöver detta bedöms för respektive program vilka regelverk som måste följas gällande etik, distribution etcetera.

Delar Läkemedelsverket denna bedömning, eller har ni en annan syn på hur företagen bör behandla PSP?

KM: Som svaren ovan så är det i paritet med vad som görs i dagsläget; Ett PSP som avser att studera en säkerhetsfråga är en PASS och ska registreras i EU PAS och vars slutrapport skickas in till myndighet. Övriga PSP bedöms inte av Läkemedelsverket.