



LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

REV. DECEMBER. 2018

Kontrolstrategi for Lægemeddelstyrelsen

2017 – 2021



© Lægemiddelstyrelsen, 2018

Du kan frit referere teksten i publikationen, hvis du tydeligt gør opmærksom på, at teksten kommer fra Lægemiddelstyrelsen.

Det er ikke tilladt at genbruge billeder fra publikationen.

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
lmst.dk

Sprog

Dansk

Version

2.0

Versionsdato

December 2018

1

Introduktion

Lægemiddelstyrelsens mission

Effektive, sikre og tilgængelige lægemidler og sikkert medicinsk udstyr til gavn for samfundet.

Lægemiddelstyrelsens vision

Lægemiddelstyrelsen i europæisk topklasse

Dette betyder

- Aktiv dialog og samarbejde – værdi for borgerne
- Kvalitet og leverancer til tiden
- Faglighed og engagement – en fantastisk arbejdsplads!
- Bidrag til Danmark som førende *life science* nation
- Drivkraft i det europæiske samarbejde og en stærk international position

Lægemiddelstyrelsens kultur og værdier understøtter og guider medarbejderne på vejen mod europæisk topklasse. Vi har en performance- og forbedringskultur, hvor vi gennem samarbejde konsekvent vil tilstræbe at efterleve vores grundlæggende værdier; og være lydhøre, handlekraftige, professionelle og europæiske.

Vores samlede strategi for 2017-2021 med underliggende delstrategier beskriver vejen til europæisk topklasse.

Målet om europæisk topklasse går på mange områder via en konsolidering, der bl.a. består i rettidige nationale sagsbehandlingstider, kontroller og inspektioner i et omfang, der matcher vores risikobaserede tilgange, fuld overholdelse af standarderne inden for bivirkningsovervågning samt modernisering og forenkling af vores IT-landskab. Denne konsolidering er allerede nået langt ved udgangen af 2018.

Kontrolstrategien bidrager til dette arbejde og revideres en gang årligt for at sikre aktualitet. Nærværende version er aktualiseret ultimo 2018.

2 Kontrolstrategi

Lægemedielkontrol omfatter kontrol af en lang række områder. Vi foretager kontrol af lægemidler og lægemiddeludvikling hos mange forskellige virksomhedstyper. For eksempel hos:

- fremstillere af lægemidler
- grossister, apoteker og detailforhandlere
- internetforhandlere
- indehavere af markedsføringstilladelser
- sponsorer/investigatorer af kliniske forsøg.

Kontrollen omfatter bl.a. vurdering af deres dataintegritet, deres systemer og dokumentation, og kvaliteten af de lægemidler, de sender på markedet. Vi kontrollerer primært i den legale kæde både nationalt og internationalt, men selvsagt også forfalskede og substandard lægemidler (i det efterfølgende betegnet forfalskede lægemidler) samt ulovlig forhandling og privates indførsel. Vi kontrollerer lægemidlers kvalitet gennem analytisk kontrol og kontrol af virksomhedernes fremstillingsmetoder og dokumentation for blandt andet egne analyser og analysemetoder. Kontrollen omfatter hele lægemidlet, herunder emballagen, indlægssedlen og mærkningen og i hele dets life cycle. I den statslige arbejdsdeling mellem Lægemedelstyrelsen, Sundhedsstyrelsen og Styrelsen for Patientsikkerhed er det ikke Lægemedelstyrelsen, der kontrollerer anvendelsen af lægemidlerne hos patienten og i klinikken, bortset fra når vi inspicerer kliniske forsøg.

Grundlaget for vores kontrol er mangfoldigt og baseret på lovregler, guidelines typisk udarbejdet i europæisk regi, ansøgte og/eller udstedte tilladelser, farmakopémonografier, standarder m.m.

Lægemedelstyrelsens laboratorium og inspektionsenhed er akkrediteret i henhold til ISO 17025:2005 og 17020:2012 og fra medio 2019 forventer vi at være akkrediteret efter den nye ISO 17025:2017 udgave.

Det er afgørende, at borgerne har tillid til lægemidler. En del af denne tillid bygger på forventningen om en handlekraftig, proaktiv, relevant og rettidig kontrol, som sikrer lægemidlernes kvalitet og skærmer borgerne mod fejlbehæftede, ulovlige og forfalskede lægemidler.

Lægemedelstyrelsen udfører kontrolarbejdet håndfast og vedholdende med et krav om, at alle regler skal efterleves, helt fra den tidlige udvikling af et lægemiddel, og indtil lægemidlet gives til en borger. Det er os yderst magtpåliggende, at lægemidlernes sikkerhed, effekt og kvalitet ikke kompromitteres, og at der ikke forefindes ulovlige eller forfalskede lægemidler i den legale kæde. Vi agerer på relevante informationer, som antyder risiko for borgernes sikkerhed og brud på den legale kæde. Vi har stort fokus på kliniske forsøg, bioækvivalensforsøg i tredjelande, selve fremstillingen af lægemidlerne, samt kravene til distributørerne om at have et nøje kendskab til dem, de handler med, for på den måde at beskytte den legale kæde.

Vores arbejde har medvirket til har betydet, at der hidtil har været meget få tilfælde af forfalskede lægemidler eller lægemidler med alvorlige kvalitetsfejl i den legale kæde i

Danmark. Vi vil med de ressourcer, vi har til rådighed, kombineret med en risikobaseret tilgang gøre alt, hvad vi kan, for at borgerne fortsat kan være trygge ved lægemidler fra den legale kæde.

De, der kontrolleres, har den berettigede forventning, at de udsættes for en fair, rimelig og forståelig kontrol. Rammerne for kontrollen skal være kommunikerede, klare og ensartede på tværs af EU. Desuden forventes det, at vi udviser forretningsforståelse og er lydhøre. Vores udgangspunkt i kontrolarbejdet er, at vi samarbejder med forskere og virksomheder m.m. for at opnå den størst mulige patientsikkerhed. Vi arbejder aktivt for at opnå forståelse for de vilkår, den kontrollerede part er underlagt, og vi vejleder om vores regler og praksisser for at opnå god regelefterlevelse. Vi fortsætter denne kurs, men vi tøver ikke med at sanktionere, når der ikke rettes ind.

Lægemiddelstyrelsens kontrol udføres på et solidt og kvalitetsmæssigt højt niveau. Kontrollens kvalitet vurderes løbende via DANAK-akkrediteringerne og gennem de fælleseuropæiske auditprogrammer, Mutual Joint Audits (MJA), der dækker laboratorieområdet, Joint Audit Programme (JAP), der dækker inspektionsområdet, og Benchmarking of European Medicines Agencies (BEMA), der dækker hele vores myndighedsvaretagelse. Her er bedømmelsen hver gang, at vores kontrol gennemføres med høj faglighed og god kvalitet. Vores leverancer i forhold til virksomhedsgodkendelser og certifikater følges nøje, og vores sagsbehandlingstider overholdes i langt de fleste tilfælde.

Lægemiddelkontrollen indgår i det internationale samarbejde på både inspektions- og laboratorieområdet. Også her er vores indsats påskønnet og velanskrevet og vi arbejder målrettet for at kunne hævde, at vi er drivende i samarbejdet. Kvaliteten af vores internationale indsats har hidtil været i topklasse, hvilket er bevist både ved det seneste BEMA-besøg og ved vores præstationer i proficiency testing schemes, men vi ønsker at være drivende på flere områder.

Via et vedholdende fokus på ressourcer og ressourceoptimering vil vi derfor i strategiperioden primært arbejde på at konsolidere kontrollen, opbygge en fornyet robusthed, udvide omfanget og den faglige dybde i de enkelte kontroller samt gennemgå vores risikomodeller, så vi kan være trygge ved kontrolarbejdet. I samme periode vil vi selvfølgelig være aktive i det internationale samarbejde, som minimum på samme niveau som nu, men på visse områder også med øget aktivitet.

Parallelt med konsolideringsperioden vil vi øge aktiviteterne i forhold til et endnu mere omfattende internationalt arbejde, endnu mere kommunikation med læring for øje, endnu tættere samarbejde med interessenter, endnu bedre dataudnyttelse og endnu mere målrettet og risikobaseret kontrol, så vi vil kunne hævde at være en lægemiddelkontrol i topklasse.

Kontrolstrategien vil ikke adskille sig hvad angår medicinsk udstyr, selvom dette område har sin egen strategi.

3

Strategiske udfordringer og svar

3.1 Stigende kompleksitet kræver effektiv ressourceudnyttelse og rettidig omhu

Myndighedskontrol af lægemiddelområdet er vigtig i forhold til at kunne sikre kvaliteten af virksomhedernes arbejde og kvaliteten af selve lægemidlerne og lægemiddeludviklingen. Det er vigtigt, at kontrollen har det rigtige fokus, der hvor risiko for kvalitetsbrist er størst, og at kontrollen tjener et formål, hvor der til stadighed afdækkes kritisable forhold, som skal rettes op. I vores myndighedsudøvelse anvender vi mange forskellige virkemidler for at få bedre regelefterlevelse. I langt de fleste tilfælde hvor virksomhederne eller forskerne både kan og vil arbejde efter reglerne, er vores rolle primært rådgivende og samarbejdende, men vi tøver ikke med at slå ned og sanktionere der, hvor virksomheder eller forskere ikke har den fornødne vilje eller de fornødne kompetencer. Vi sætter patientsikkerheden over alt andet.

Det er et vilkår, at vores ressourcer er begrænsede, at alt derfor ikke kan kontrolleres, og at vi derfor arbejder risikobaseret. Vi vil til stadighed målrette vores kontrol mod de områder, hvor vi ser de største risici for patientsikkerheden, og hvor vi mistænker kritiske forhold. Igennem tiden har vi også haft en god dialog med det politiske niveau om ressourcegrundlaget, når selv en skarpskåret risikobaseret tilgang potentielt har været i underkanten ift. udviklingen i risikobilledet.

Vi har længe arbejdet risikobaseret, men risikomodelerne bør regelmæssigt valideres og revideres, og nye modeller opbygges, så nye risikofaktorer kan indgå svarende til områdernes udvikling.

Vi har en stor mængde af data til rådighed, men de er ikke altid fuldt tilgængelige og strukturerede. Vi skal sørge for at vores beslutninger er datadrevet via effektiv udnyttelse af tilgængelige data – interne såvel som eksterne - med henblik på en robust risikoudvælgelse til kontrol og en sikring af rettidig kontrol. Vi vil udbygge poolen af data og herfra udvælge dem, som kan bidrage til vores risikostyring og risikoudvælgelse. Vi vil også i stigende omfang opsøge og anvende postmarketinginformationer, fx reklamationer over lægemidler, som relevante input til fremtidige godkendelser af lægemidler og kontrollen heraf. I den forbindelse skal det også afklares, hvilke data der er til rådighed, men som ikke skal indgå i vores arbejde.

Ikke kun for Lægemiddelstyrelsen er data og dataintegritet et område af stor vigtighed. Også for virksomheder er mængden af og kilder til data af stigende kompleksitet. Vi har derfor fokus på virksomheders og forskeres håndtering af data, deres dataintegritet og deres kompetencer inden for området.

For at samfundet kan have tillid til lægemidler, forskere og virksomheder, skal kontrollen fortsat justeres og følge med udviklingen i industri, forskningsmiljøer og lægemidler. Det vil have betydning for fx:

- Variationen og bredden i vores kontroller, så vi både arbejder med planlagte kontroller, men også løbende foretager "skæve" eller uventede kontroller, fx for at opdage bevidst snyd.
- Vores samarbejde med andre myndigheder i ind- og udland, der udbygges.
- Vores samarbejdsmuligheder med andre myndigheder udbygges, fx Fødevarestyrelsen og Styrelsen for Patientsikkerhed, som har snitflader til vores kontrolopgaver.

- Vores interaktioner med brancherne, hvor vi vil udbygge vores samarbejde med diverse interessenter, fx brancheforeninger, i planlægningen af vores kontrolarbejde.
- Vores regeludvikling, hvor vi vil udnytte vores forretningskendskab til at øve indflydelse, når nye regelsæt udarbejdes, ligesom vi vil søge hjemler til forbedring af vores kontrolarbejde, der hvor de måtte mangle.

3.2 Kontrollen foregår i et internationalt samarbejde, som skal udnyttes bedst muligt

Vi udnytter, at vi er en del af et europæisk fællesskab, som sammen kan arbejde med kontrolarbejde, og vi arbejder aktivt for bedst mulig ressourceudnyttelse. Det kan ske fx via relevante arbejdsgrupper i EMA, via deltagelse i samarbejdet Working Group of Enforcement Officers (WGEO) og via samarbejdet mellem de nordiske og andre europæiske myndighedslaboratorier (OMCL). Lovgivningen om lægemidler er i høj grad europæisk, og fælleseuropæiske procedurer for kontrol er en vigtig del i den samlede europæiske kontrol, hvor vi gensidigt anerkender resultater på tværs af alle EU-lande og sikrer, at firmaer, der arbejder på tværs af grænser, kontrolleres.

Vi arbejder aktivt for at være meningsdannere inden for udvikling af fælleseuropæiske regler og efterfølgende fortolkninger, fx gennem deltagelse i kontroller udført i fællesskab med andre landes myndigheder. Dette både for at opretholde et højt fagligt niveau, at have fokus på lægemidlers kvalitet, når nye regler udarbejdes, og for at sikre ensartede forhold for den europæiske industri. Udover at deltage i relevante arbejdsgrupper, har vi også øget vores engagement ved selv at stille auditorer til rådighed for JAP og BEMA.

Uden at gå på kompromis med sikkerheden for borgerne skal vi via et solidt forretningskendskab til de kontrollerede parters forhold arbejde for, at tilpasning af gældende regler og indførelse af nye regler sker med blik for industriens og forskernes vilkår – gerne også proaktivt, så lovgivningen kan følge udviklingen. Det må dog aldrig gå ud over patientsikkerheden.

En voksende del af lægemidlerne i EU er enten centralt godkendte, decentralt godkendte eller bygger på en gensidig anerkendelsesprocedure. Vi skal derfor i høj grad arbejde på at levere et kontrolarbejde, der er tilpasset en fælles EU-kontrolplan. Vi skal arbejde aktivt for at få skabt et fælles EU-overblik, og vi skal sørge for, at vores kompetencer passer dels i en national kontekst, dels i en EU-kontekst. Specielt for laboratoriet gælder det, at i erkendelse af, at vi ikke kan opretholde førende ekspertise på alle områder inden for laboratoriekontrol, skal vores ekspertiser og metodeberedskab oparbejdes og vedligeholdes i en bredere kontekst, og således at andre myndigheders analytiske kompetencer tænkes ind i vores metodeberedskab.

Laboratoriets specialisering skal som nævnt være overvejet i en europæisk kontekst, men ud over det også afspejle vores særlige forpligtelser. Det betyder, at laboratoriets fokus og tilhørende kompetencer skal afspejle den danske industris produktion, der hvor vi har påtaget os rollerne som enten rapportør eller referenceland i forbindelse med godkendelse, eller hvor det ud fra andre overordnede betragtninger vil være en fordel for samfundet, at vi opbevarer en særlig ekspertise.

På tværs af EU's myndigheder ligger der særlige kontrolforpligtelser for det land, hvor produktionen eller frigivelsen sker, men også når produktionen af et lægemiddel sker i tredjeland, ligger der en særlig forpligtelse hos rapportør eller referenceland. I det omfang Lægemiddelstyrelsen har påtaget sig rollen som enten rapportør eller referenceland, følger der en særlig kontrolforpligtelse for disse lægemidler. Det gør sig fx gældende i sager om kvalitetsfejl eller forsyningsvanskeligheder for lægemidler. Disse forskellige roller, som går på tværs af roller som myndighed for indehavere af markedsføringstilladelser og myndighed for lægemiddelaktører, kræver et overordnet og paneuropæisk overblik over roller og ansvar. Det overblik vil vi arbejde for at opnå, så ingen kontrolforpligtelse falder mellem to stole.

Ud over arbejdet på EU-plan prioriterer vi også myndighedssamarbejdet på globalt plan. Vi arbejder bilateralt med fx Kina, der hvor det giver mening i forhold til at fremme patientsikkerhed i en større kontekst. Med dette sigte deltager vi også aktivt i internationale fora, så som WHO, OECD, Farmakopéen under Europarådet, PIC/S m.m.

Vi udfører også inspektioner i tredjelande i rent danske teams, men også i internationale teams, herunder WHO-teams. I forbindelse med disse inspektioner forsøger vi også at afdække forskelle i praksisser/handlemåder med læring for øje dels for den udenlandske myndighed, dels for os selv.

3.3 Reglerne er komplekse, så vi skal kommunikere om vores kontrol med læring for øje

Ligesom vi løbende udvikler vores måder at informere og vejlede om vores regler på, skal vi også løbende forbedre, målrette og i et vist omfang øge vores kommunikation – både om kontrollkampagner, indsatser og om resultaterne af kontrolarbejdet. Vores kommunikation skal være rettet til brancherne, forskerne, borgerne og andre relevante modtagere.

Vi vil kommunikere med læring for øje for at gøre det endnu lettere for modtagerne at efterleve reglerne, og for at styrke borgernes tillid til de lægemidler, de køber i den legale kæde. For at vores vejledning hjælper forskerne og virksomhederne til en bred og overordnet forståelse for de gældende regler, skal vi også understøtte med overordnede informationer om gældende regler, så vi understøtter Danmark som et godt sted at etablere og drive *life science*- virksomhed.

3.4 Nye markeder og nye salgskanaler

Med muligheden for handel via internettet forhandles lægemidler gennem et stigende antal kanaler. Vi vil derfor have fokus på ulovlig forhandling, især ulovlig internethandel.

Positive effekter i form af øget tilgængelighed af lægemidler skal fremmes, samtidig med at risici ved indkøb via ulovlige kanaler og af ulovlige eller forfalskede lægemidler skal inddæmme.

Derfor vil vi arbejde på flere fronter. Vi skal først og fremmest arbejde for, at det er nemt for borgerne at handle sikkert på nettet via apoteker eller andre legale forhandlere. Vi skal kommunikere løbende og målrettet til borgerne om muligheder og især faldgruber ved handel på nettet. Vi skal indhente viden om borgernes nethandel, som gør det muligt at rette kampagner til borgerne via forskellige medier.

Samtidig skal vi arbejde for, via overvågning af den ulovlige forhandling på internettet og via andre kanaler, både at skærme borgerne mod illegale forhandlere samt beskytte den legale kæde mod ulovlige eller forfalskede produkter fx ved deltagelse i de internationale Pangea-aktioner. Vi vil anmelde illegale forhandlere, og vi vil kontrollere produkter, der mistænkes for at være ulovlige eller forfalskede lægemidler.

Sidst vil vi advare borgerne om ulovlige produkter og/eller illegale forhandlere. Vi vil fortsat opsamle viden fra vores kontrol og overvågning af dette område til at følge udviklingen i, hvilke lægemidler der efterspørges ved nethandel, og herefter udnytte det fremadrettet i kontrollen. Vi vil til stadighed afsøge nye muligheder for at skærme borgerne fra ulovlige eller fejlbehæftede lægemidler.

3.5 Kontrolarbejdet indbringer vigtig viden, som skal udnyttes af en samlet Lægemiddelstyrelse

Stigende kompleksitet pga. udvikling i regulering, teknologi, branchestruktur og marked m.v. er en udfordring for Lægemiddelstyrelsens kontrolarbejde, fordi det bliver vanskeligere og vanskeligere fx at rekvirere materiale til kontrol, at bevare overblikket over kontrolområdets samlede risiko, og dermed hvilken risikoprofil vi skal sætte på det enkelte område. Den øgede kompleksitet gør det svært selv for virksomhederne at bevare overblikket over deres egen organisering, kontraktforhold, ansvarsfordeling og forsyningskæde. For kontrollen er det derfor meget vigtigt at have klarlagt strukturer i videst muligt omfang for at kunne gennemføre en kontrol, der så præcist som muligt afspejler de risici, der eksisterer.

I vores kontrolarbejde møder og afdækker vi derfor ofte som de første udfordringer i kompleksiteten, fx gennem arbejdet med tilladelser, inspektioner og laboratoriekontroller, og har herefter en forpligtelse såvel internt som eksternt til at formidle denne viden videre. Vi arbejder for, at denne kommunikation sker nøjagtigt og rettidigt ved at være en drivkraft i den tværfaglige og tværgangsbaserede vidensdeling, fx gennem kompetenceteams. Dette for at afstemme forventninger mellem enheder, fastlægge rimelig praksis og sikre, at vi fremstår som en samlet styrelse.

3.6 Ny tendens med stigning i bevidst omgåelse af regler

Vi har valgt at gennemføre vores kontroller risikobaseret. Dette sikrer at vi målretter vores kontrol mod de områder, hvor vi ser de største risici for patientsikkerheden, og hvor vi mistænker kritiske forhold. Ikke desto mindre er det overordnede udgangspunkt, at de virksomheder og personer, vi kontrollerer, generelt stræber efter at leve op til og overholde gældende regler.

Gennem de seneste år har vi imidlertid observeret flere tilfælde af non-compliance indenfor såvel GMP som GCP, hvor det klart mistænkes, at der har været bevidst fravalg af regelefterlevelse. Det er overvejende konstateret hos udenlandske virksomheder, men også danske virksomheder har været i søgelyset.

De forhold, der primært er set, er:

- 1) Eksempler på, at der i kliniske forsøg og fremstilling af lægemidler i 3. lande, ved inspektioner er fundet tegn på bevidst overtrædelse af reglerne. Det har ført til tilbagekaldelse af både markedsføringstilladelser for lægemidler og lægemiddelpartier (batcher) fra det danske marked.
- 2) Et antal forfalskede lægemidler, har fundet vej til den legale kæde i Danmark, hvilket fører til tilbagekaldelse af lægemiddelpartier fra markedet.
- 3) Et antal af danske virksomheder, herunder apoteker, der bevidst udfordrer grænserne eller overtræder dem i forhold til gældende love.

Der er ikke noget, der tyder på, at disse forhold mindskes fremover, og det kræver derfor, at vi søger råderum og mulighed for at udvide vores kontrol. Det kunne være i forhold til i vores kontrolarbejde at tage nye redskaber i brug, der kan øge vores muligheder for at afdække bevidst snyd, og at vi øger vores internationale samarbejde med søstermyndigheder.

Lægemiddelkontrollen vil derfor i strategiperioden arbejde på en række fronter for at imødegå den tendens, der er set med bevidst overtrædelse af reglerne. Tiltagene forventes bl.a. at ville indeholde:

- Udvikling og træning af inspektørkorpset med henblik på at opnå bedre kompetencer til at opdage bevidst omgåelse af reglerne

- Breder fokus under relevante inspektioner således at andre områder og IT-systemer end de gængse vil blive gennemgået
- Anskaffelse af nye IT-systemer til behandling og sammenstilling af store mængder data med henblik på at afdække manipulerede data.
- Gennemgang af hjemmelsgrundlag for gennemførelse af inspektioner på nye steder og på nye måder

4

Overordnet leveranceplan

- I år 2021 spiller vi en endnu mere betydende rolle inden for det fælleseuropæiske kontrolarbejde, og vi har arbejdet aktivt på, at ressourcerne udnyttes bedst muligt på tværs i EU.
- I år 2021 anvender vi optimalt alle tilgængelige og relevante data til at udvælge kontrol-elementer. Det opnår vi ved systematiske og gentagne eftersyn af vores risikomodeller.
- I år 2021 informerer vi relevant og målrettet om vores kontrolresultater på en måde, så det bliver lettere for modtagerne at forstå og overholde reglerne.
- I år 2021 har vi udbygget vores samarbejde med diverse interessenter, fx brancheforeninger, i planlægningen af vores kontrolarbejde.
- I år 2021 har vi intensiveret vores arbejde mod ulovlig forhandling af lægemidler med fokus på brugbar kommunikation til borgerne om fælderne ved køb af lægemidler via internettet.