

# Prövningen

Informationsblad från Föreningen för Klinisk Prövning



## I detta nummer bl.a.:

- Ordföranden har ordet
- Erfarenheter av det nya systemet
- Prövning av medicintekniska produkter
- Apotekets roll i kliniska prövningar
- Frågor och svar

Dec 2004



## Ordföranden har ordet

Detta skrivs när den första glöggmuggen är urdrucken och när hösten borde vara vinter. Termometern säger + 7 grader, grå november och med andra ord en typisk skånsk vinter. I detta gråa novembermörkret skönjer vi lite ljus med alla de ljusstakar av olika slag som vi tar fram nu när vi nått fram till första Advent och en stundande jul och nyårstid.

När det gäller Sveriges anpassning till det nya EU direktivet och kliniska prövningar och de svenska föreskrifterna så har vi inget mörker i Sverige. Sverige har anpassat sig väl till det nya förfarandet om man tittar på LäkeMedelsverkets statistik över antal inkomna ansökningar om klinisk prövning. Sveriges del av nya ansökningar totalt i Europa är 19 % (1 maj – 18 nov 2004). Det motsvarar, om det skulle vara en procentuell fördelning efter Europas totala befolkning, att Sverige skulle ha flera gånger de nio miljoner invånare vi har.

Längre fram i Prövningen kan Du läsa mer om "Första årets erfarenheter av det nya systemet för kliniska prövningar". I samband med Föreningens årsmöte den 23 november genomfördes en temakväll som belyste lite av vad som hänt i Sverige sedan den 1 maj 2004.

Under hösten har Föreningen genomfört flera olika aktiviteter. Två av dem var endags-symposier på LäkeMedelskongressen, ett om "Prövningsläkemedel – en nödvändighet" och ett om "Barn i kliniska prövningar – barn är inte små vuxna". Båda symposierna rönste stort intresse inte minst i media och för dem som lyssnade på Anders Fast, som redogjorde lite för den etiska problematiken i samband med forskning på barn, inbjöd det till eftertanke om vad vi håller på med vid klinisk forskning. Det var nog flera av oss i auditoriet som hade svårt att hålla tillbaka tårarna, när Anders Fast gav exempel på en "informed consent"-situation då ett barn är tänkt att vara donator av benmärg till ett syskon. Anders Fast beskrev målade hur man som ansvarig prövare i en sådan situation ibland bokstavligen måste sätta sig på golvet hos det barn man ska inhämta samtycke ifrån och fråga om det är rätt uppfattat att de vill lämna benmärg till sin syster eller bror som de nyss var mycket osams med om leksakerna på golvet.

I oktober genomfördes också en ny kurs, "Site audits vid kliniska prövningar" på initiativ av en föreningsmedlem. Ett 20-tal personer skaffade sig lite mer kunskap och kompetens inom området audit. Kursen vände sig till dem som börjat arbeta som auditor eller som skulle vilja göra det i framtiden. Denna aktivitet var ett av de många förslag som kommit in från Föreningens medlemmar.

På årsmötet presenterade styrelsen ett förslag till verksamhetsplan för år 2005. Där finns



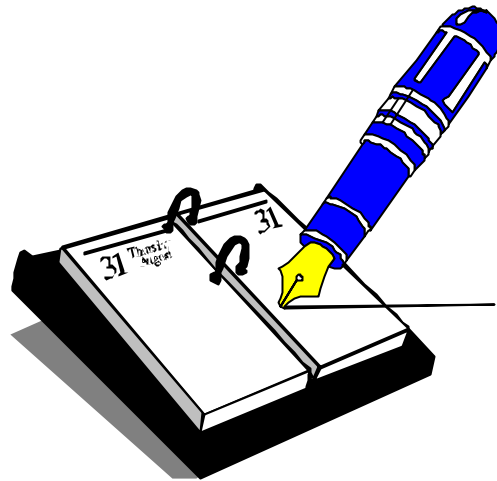
ett stort antal aktiviteter listade, dels några nya och dels repetition av flera tidigare genomförda.

Föreningen har i dagsläget 1487 medlemmar, en ständig ökning av antalet och därmed också på uppslagen för hur Föreningen kan och ska verka. Stort tack till Er medlemmar att jag har fått fortsatt förtroende att vara Er ordförande ytterligare ett år.

Många och nya utmaningar med kliniska prövningar

### **Solveig Wennerholm**

Er ordförande



## **Kalendarium**

**Monitoreringskurs för forskningssjuk-sköterskor, BMA m.fl.**, 18-19 januari 2005, Apotekarsocieteten, Stockholm

**Att leda den kliniska prövningen på kliniken – GCP för prövare**, 25-26 januari 2005, Apotekarsocieteten, Stockholm

**Försöksuppläggning av klinisk läkemedelsprövning**, 8 februari 2005, Apotekarsocieteten, Stockholm

**Temadag, Elektronisk datahantering i kliniska prövningar**, 10 mars 2005, Radisson SAS, Stockholm

**Att skriva patientinformation**, Q2 2005 Datum och plats ej fastställd

Mer information hittar du på  
[www.swepharm.se](http://www.swepharm.se) eller  
[www.lakemedelsakademin.se](http://www.lakemedelsakademin.se)





## Första årets erfarenheter av det nya systemet för kliniska prövningar

I samband med Föreningens årsmöte den 23 november 2004 anordnades en temakväll där vi fick ta del av hur Läkemedelsverket, etikprövningsnämnderna och läkemedelsindustrin har upplevt implementeringen av EU-direktivet, LVFS 2003:6 och Etikprövningslagen.

### Läkemedelsverkets erfarenheter och arbete

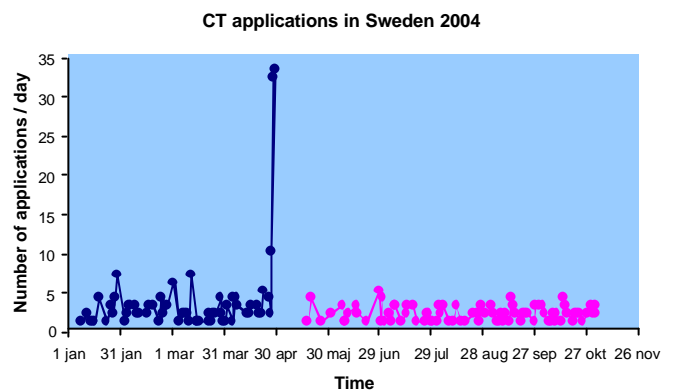
Läkemedelsverket (LV), här representerat av Birgitta Pettersson, hade och har givetvis till uppgift att bevaka lagstiftningsarbetet. Detta innebar förutom LVFS 2003:6, beslut om ändringar i Läkemedelslagen angående patientinformation, speciellt skydd till sårbara grupper och tillhandahållandet av kostnadsfritt prövningsläkemedel. I det sistnämnda fallet har vissa undantag införts. Även Läkemedelsförordningen har ändrats.

LV har förändrat och anpassat sitt interna arbete, bl.a. genom införandet av ett nytt IT-system, som medger versionskontroll av dokument, uppföljning av handläggningstider, mm. IT-systemet har också rapport- och sökfunktion.

Ändringarna har naturligtvis inneburit att alla berörda måste få adekvat information. Detta har tillgodosetts dels genom LVs hemsida, men också genom informationsmöten med sponsorer och etikprövningsnämnder, föreläsningar och inte minst telefonstöd till sponsorer och CROs.

### Hur gick det med ansökningarna?

Som väntat kom det in en massa ansökningar om klinisk prövning just före den 1 maj 2004, då det nya ansökningsförfarandet trädde i kraft (se bild) och därefter blev det en lucka. Nu i slutet av året är antalet i stort sett tillbaka till "det normala".



### Hur står vi oss i förhållande till övriga EU?

Av ansökningarna som lämnats in mellan 1 maj och 18 november har 19% skickats in till LV. Detta motsvarar 181 ansökningar. Under perioden har 89 svenska ansökningar godkänts, varav 64 efter komplettering. Fem ansökningar har inte kunnat godkännas. Resterande ligger i bedömningsfasen.

För att underlätta internationella multicenterprövningar genom harmonisering av procedurer har en ny grupp bestående av "Head of Agencies" inom EU bildats.

Birgitta avslutade med att påpeka att Sverige har många fördelar som prövningsland och att det faktiskt görs ett stort antal prövningar här i förhållande till folkmängden.



### **Synpunkter på Etiklagen**

Etiklagen har rönt viss kritik under riksdagsbehandlingen. Regeringen har därför tillsatt en utredare. Procedur för hur lekmanrepresentanterna skall utses bör föreslås. Man diskuterar också en eventuell integration av ansökningarna till LV och den regionala etikprövningsnämnden (REPN). Något som redan är klart är att nämnderna skall, på begäran av forskningshuvudmannen, kunna granska även annat än projekt som omfattas av lagen. Idag kan en nämnd t.ex. inte avge ett rådgivande yttrande beträffande kvalitets- och elevarbete. Utredningen skall vara klar 2005-05-01.

### **Etikprövningsnämndernas erfarenheter**

Peter Höglund från Centrala Etikprövningsnämnden (CEPN) pekade på att några av de förändringar som införts genom det nya systemet ibland kan ställa till bekymmer. Den nya regionala indelningen med sex etikprövningsnämnder följer inte alltid landstingsgränserna, vilket i vissa fall kan vara en nackdel. Skillnaden i hanteringen av ansökningsavgifterna till LV och REPN när det gäller s.k. akademiska studier ifrågasätts också. LV medger undantag från ansökningsavgiften för prövarinitierade studier. En REPN har däremot ingen möjlighet att bevilja motsvarande dispens från ansökningsavgiften i sådana studier. En viss villrådighet råder också när det gäller kommunikationen med REPN. Eftersom forskningshuvudman, t.ex. landstinget, är sökande för en studie, kan en sponsor ej överklaga ett beslut eller skicka in ett amendment. Detta måste göras av sökanden.

### **Vad tycker industrirepresentanter?**

Helena Lomberg öppnade med att betona att hennes presentation grundade sig på en ovetenskaplig rundringning till några få personer på olika företag för att sammanställa

deras erfarenheter av det nya systemet. Även om tillvägagångssättet inte kan jämföras med en regelrätt enkät visade sig samstämmigheten av erfarenheterna hos de tillfrågade vara mycket god.

### **Ökat utbyte mellan nämnderna efterlystes**

Tydligare och harmoniserade riktlinjer från REPN angående vad som är en valid ansökan efterlystes. Nuvarande anvisningar är otydliga. Krav och rutiner skiljer sig åt mellan nämnderna. Detta gäller även hantering av amendment. Ett ökat utbyte mellan REPN skulle förhoppningsvis leda till en samtolkning av lagar och förordningar och mera samstämmiga och tydliga instruktioner. Det framfördes också önskemål om snabbare och bättre svarsrutiner. De farhågor som fanns om olika bedömningar av LV och REPN tycks däremot inte ha varit något stort problem. Man konstaterade också att det har lönat sig att överklaga till den centrala nämnden!

### **LV får mycket "ros"**

Tydliga riktlinjer, bra hemsida, kunnig personal, entydiga svar och tillmötesgående är omdömen som LV kan vara stolta över. Lite ris finns förstås. Tidsfrist räknat i kalenderdagar upplevs som alltför strikt. Man tycker sig också se en nedprioritering av "gamla" studier med ökad handläggningstid av amendments. Rapportering av SUSAR är också en källa till viss irritation. Det som emellertid tycks vara det största problemet är LVs krav på GMP-certifikat, medan andra länder nöjer sig med certifikat verifierat av Qualified Person. Vikten av en långtgående harmonisering mellan medlemsländerna betonades.



Särregler börjar dyka upp. Några länder har infört "klockstopp", andra har orimliga krav på kontrasignering, en del ger villkorade godkännanden mm.

### **Nya trender**

Det verkar som om risk/nytta-utvärderingen har fått ett större utrymme. Kraven på publicering även av negativa fynd i studier blir allt hårdare. EMEA ser gärna att medlemsstaternas myndigheter specialiserar sig på "kärnområden". Vad det senare skulle kunna komma att leda till i form av bra rådgivning men också "knepigare" frågor kan man bara spekulera i.

### **Det har blivit bättre!**

Den sammantagna erfarenheten var att det har blivit bättre med det nya systemet, som medfört att man nu har väsentligen samma dokumentation i ansökan inom EU, tydliga tidsgränser och sist men inte minst att det tydligt framgår att sponsor svarar för kontakten med LV. Kvar står dock frågan: Varför harmoniseras inte REPNs arbete bättre?

### **Efterföljande debatt**

I den efterföljande debatten gav Birgitta och Peter svar på och/eller förklaringar till en hel del av den kritik som framförts och de frågor som följde.

### **Kommentarer från LV**

Birgitta medgav att direktivet inte är helt entydigt beträffande GMP-kravet. GMP-inspektörerna i de olika medlemsstaterna är dock ense om kravet, men eftersom det inte funnits tidigare i alla länder är det inte möjligt för alla att leva upp till det direkt.

Det är svårt för LV att utöka den begränsade tiden för komplettering (10 dagar). Man har

ibland tillåtit längre svarstid beroende på ärendets natur, men har då bundit ris åt egen rygg eftersom det ofta är flera personer på LV som måste gå igenom ärendet efter kompletteringen. LV skulle välkomna ett villkorat godkännande, men direktivet ger inte utrymme för det.

Birgitta påpekade att man i de nya EU-gemensamma blanketterna för amendment kan skilja "for notification only" från väsentlig ändring som kräver tillstånd. Ett exempel på när man kan använda sig av "notification only" är då LV har godkänt en ansökan och REPN vill ha en ändring införd i patientinformationen.

Biverkningsrapportering skall fortfarande ske i pappersform. Användning av SUSAR-basen kräver information och utbildning, som ges av LVs biverkningsenhet. Sådan utbildning pågår. Man räknar med att rapporterna kan lämnas in elektroniskt om c:a 6 månader.

### **Kommentarer från etikprövningsnämnden**

Peter höll med om att anvisningarna är otydliga och att de skiljer mellan olika REPN. Det pågår ett arbete mellan nämnderna för att åstadkomma större samstämmighet. När vi går utanför Sveriges gränser måste vi tyvärr konstatera att det inte heller finns någon samsyn mellan etikkommittéerna i de olika medlemsstaterna.

En speciell blankett för amendments diskuteras och kommer att tas fram. I det sammanhanget rekommenderade auditoriet att man bör kunna skilja på ändringar av protokollet respektive tillägg av centra.

Enligt direktivet skall SUSAR skickas till etikkommittéerna, något som sällan sker i Sverige, där de oftast skickas enbart till LV. Peters uppfattning var dock att även REPN



bör ta del av SUSAR och att avsändaren bör efterlysa ett mottagandebevis.

Av de ärenden som överklagats har 1/3 godkänts och 1/3 avslagits av CEPN. Den resterande tredjedelen har återremitterats till REPN för ny handläggning efter kommentarer från CEPN.

**Berit Westberg**

---



## "Traditionsenlig diplomutdelning...

... i anslutning till föreningens årsmöte och temakväll var det även i år. Elisabeth Logander, forskningssjuksköterska vid kardiologkliniken, Universitetssjukhuset i Linköping tilldelades diplom i klinisk prövning efter att den 9-10 juni ha genomgått och godkänts vid diplomeringsproven som nu består av skrivning, redovisning av hemuppgift och muntligt förhör. Vid diplomeringsstillfället i juni godkändes även Eva Wallgren,

biomedicinsk analytiker, kardiologiska kliniken FoUU-avdelning, Karolinska Universitetssjukhuset/Solna och Wiveca Åberg, forskningssjuksköterska, Patientforskningscentrum, Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge. Tyvärr kunde de inte delta vid diplomutdelningen.

Totalt har nu 75 personer diplomerats.



Foto: Kamerareportage

## Elisabeth Logander, ny diplomand

För att ni som ännu inte anmält er skall få god tid att förbereda er, vill vi redan nu tala om att nästa provtillfälle för Diplom i klinisk prövning är den 8-9 juni 2005. Ansökan till detta skall skickas in senast den 15 april. Skulle ni ha en körig vår finns ännu ett provtillfälle under det kommande året, nämligen den 7-8 december. Sista ansökningsdag är den 15 oktober 2005.

Information och ansökningshandlingar kan du hitta på [www.swepharm.se](http://www.swepharm.se) eller rekvirera via e-post från [inger.fagerhall@swepharm.se](mailto:inger.fagerhall@swepharm.se), fax 08-20 55 11 eller tel 08-723 50 87.

---



## Klinisk prövning av medicintekniska produkter

**”Kan inte Föreningen anordna någon aktivitet för oss som arbetar med medicintekniska produkter?” Denna förfrågan har kommit då och då till styrelsen. Den ledde så småningom till en temadag den 16 november 2004, vilken refereras nedan.**

Utvärdering skall, liksom för läkemedel, göras även för medicintekniska produkter för att visa att de uppfyller det ändamål som tillverkaren anger. Dessa kliniska data ligger till grund för den CE-märkning som alla medicintekniska produkter måste ha för att få säljas.

Vad är det för likheter respektive skillnader i regelverk för medicintekniska produkter jämfört med kliniska läkemedelsprövningar?

### Jämförelse mellan regelverken

För medicintekniska produkter talas om klinisk utvärdering för att fastställa produktens prestanda samt säkerhet. Detta medför inte automatiskt att en klinisk prövning måste göras. Det kan ibland räcka med att kliniska data för avsedd användning av produkten kan dokumenteras genom en litteraturstudie. Medicintekniska produkter registreras ej som läkemedel utan de får CE-godkännande för försäljning av ett s.k. anmält organ (Notified Body). Om man ska genomföra en klinisk prövning gäller delvis samma regelverk som för läkemedel men inte fullt ut. För medicintekniska produkter finns ett EU-direktiv MDD 93/42/EE med tillhörande föreskrift LVFS 2003:11 samt två ISO-standarder; ”Clinical investigation of

medical devices for human subjects”, ISO 14155-1 General requirements och ISO 14155-2 Clinical Investigation Plans.

Det finns inget krav att följa ICH GCP, men riktlinjerna kan vara en bra vägledning vad gäller arbetssätt.

### Några skillnader

Inför en klinisk prövning gäller ansökan till etikprövningsnämnd och Läkemedelsverket som för läkemedel. Vad gäller försäkringar finns det vissa skillnader i patientskadelagen vilket gör att det krävs en särskild sponsorförsäkring för produkten. Under själva studien är dokumentflödet i stort detsamma som vid en läkemedelsstudie. En viss skillnad finns vid rapportering av ”adverse event” då även ”adverse device effect” ska registreras. Det finns inget krav på att dessa ska rapporteras till myndigheterna såvida det inte är en ”serious adverse device effect”. Sådana måste nämligen rapporteras. Slutrapporten skall vara underskriven av sponsor, koordinerande prövare och huvudprövare (vid alla center). Slutrapporten skall finnas tillgänglig för etikprövningsnämnden, men behöver ej skickas till LV. Den kan även ingå i en s.k. ”technical file” om studien är tänkt att vara med som underlag för CE-märkning till anmält organ. Utöver kliniska prövningar som behövs för CE-märkning utförs även en hel del ”marknadsstudier” på redan CE-märkta produkter.

### Val av Notified Body

Under den avslutande paneldiskussionen kom bl.a. frågan upp om vilket anmält organ (Notified Body) som skall användas, ett svenskt eller utländskt? Här står det företaget fritt att välja. Om man i huvudsak är verksam i Sverige kan ett svenskt anmält organ användas. En del företag upplever att det är bra med t ex ett engelskspråkigt



anmält organ om man har sin verksamhet baserad i flera olika länder. Man kan även ha flera olika anmälda organ. För mer information kan man vända sig till SWEDAC som har till uppgift att, efter samråd med berörda myndigheter, bedöma och utse de svenska anmälda organen och att anmäla dessa till EU-kommissionen samt att utöva tillsyn över dem. SWEDAC kan även informera om vilka anmälda organ som finns i övriga länder.

**Peter Taffo, Mölnlycke Health Care**  
**Birgitta Karpesjö, Läkemedelsakademien**



**Bubblaren**

**Livet är inte de dagar som  
gått utan de dagar man  
minns**

Pavlenka



## Styrelse för 2005

Vid Föreningens årsmöte den 23 november 2004 omvaldes samtliga ledamöter. Detta betyder att styrelsen under år 2005 kommer att ha följande sammansättning:

**Solveig Wennerholm**, Lunds universitets-sjukhus, ordförande (valdes vid årsmötet 2003 på två år och har alltså kvar ett år på sin mandatperiod)

### Ledamöter:

**Eva Adås**, Pfizer AB, Täby

**Marie Aldén Raboisson**, Biolipox AB, Stockholm

**Camilla Andhult**, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

**Gunilla Andrew-Nielsen**, AstraZeneca R&D, Södertälje

**Peter Höglund**, Lunds universitetssjukhus

**Gary Jansson**, Q-Med AB, Uppsala

**Angelica Lindén-Hirschberg**, Karolinska sjukhuset, Stockholm

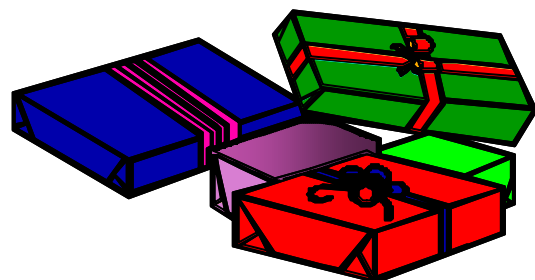
**Helena Lomberg**, NMCT AB, Göteborg

**Birgitta Pettersson**, Läkemedelsverket, Uppsala

**Helen Rådström**, AstraZeneca R&D, Lund

**Johanna Wikman**, Apoteket AB, Sjukhus-apoteket, Lunds universitetssjukhus

Vi önskar hela styrelsen välkomna till ännu ett nytt händelserikt prövningsår!







## Apotekens roll vid kliniska prövningar

**Vad kan Apoteket göra för läkemedels-hanteringen i just din studie?**

**Här kommer ett försök att sprida lite ljus kring de tjänster apoteken kan utföra för att bidra till en god läkemedelshantering vid kliniska prövningar.**

### Myndighetskrav

Enligt LVFS 2003:6 skall läkemedelshanteringen vid kliniska prövningar ske genom apotek om inte särskilt undantag från detta krav beviljats av Läkemedelsverket. Vid en klinisk prövning skall allt läkemedel vara tillverkat, hanterat och förvarat på ett sådant sätt att kvaliteten inte kan ifrågasättas. Detta för att resultaten skall kunna värderas och patientens deltagande vara berättigat. Detta innebär för apotekets del att såväl GCP- som GMP- (Good Manufacturing Practice) riktlinjer skall tillämpas.

### Huvudsakligen sjukhusapotek

Den största delen av Apotekets arbete med kliniska prövningar utförs på sjukhusapotek. På de flesta sjukhusapotek finns en Prövningsansvarig (PA) som bevakar området kliniska prövningar och som är ansvarig för kontakterna med sponsorer och sjukhusets avdelningar. Tillsammans med PA arbetar ibland ett helt team av farmaceuter. Sex apotek i landet har möjlighet att samordna läkemedelshanteringen och utskicken för alla center i en multicenterstudie. Dessa är apoteken vid universitetssjukhusen i Uppsala, Karolinska Stockholm (både Solna och Huddinge), Göteborg, Lund och Malmö.

### Tidig kontakt en fördel

När sponsorn vill starta en ny studie är det lämpligt att tidigt kontakta apoteket för diskussion om den praktiska hanteringen och

för att teckna ett ekonomiskt avtal kring de tjänster som önskas. Inför start av en studie används formuläret "Underlag till Avtal om Apotekets tjänster vid klinisk prövning" (finns att hämta på LIF's medlemsidor på Internet). Här anges uppgifter kring studien och de önskemål sponsorn har om Apotekets tjänster. Förutom avtal om studien behöver apoteket kopior på godkännanden från Läkemedelsverket och Regional etikprövningsnämnd samt, för multicenterstudier, en centerlista.

### Praktiska frågor

Inför start av en ny klinisk prövning finns ett antal rent praktiska frågor runt hanteringen av prövningsläkemedlet. För kliniken kan krav på låsta och temperaturövervakade förvaringsutrymmen vara svåra att uppfylla och uppgifter som förvaring, hållbarhetsbevakning och beställning av läkemedel är sådant som studiepersonalen ofta vill ha hjälp med. Genom tillverkarens kunskap om produkten och sponsorns krav och instruktioner om hur prövningsläkemedlen ska hanteras skapas goda förutsättningar för en säker läkemedelshantering.

Under studiens gång kan behov uppstå för om- och tilläggsmärkning av prövningsläkemedlet. Om- och tilläggsmärkningsuppdrag är en del av apotekets vardag och sponsorn väljer ofta att låta en farmaceut uppdatera märkningen.

Oftast hanterar apoteket färdiga läkemedelsförpackningar som sponsorn levererar men i ett flertal studier är vi även involverade i tillredningen av läkemedlen. Som oberoende tillverkare kan apoteket engageras för att optimera hållbarheten genom sterilberedning, garantera en blindad produkt eller färdigställa en cytotoxisk produkt.

### Kan även hantera kodlistor

Genom samarbete mellan sjukhusapotek, sponsor och Apotekets produktionsenheter



kan vi även hjälpa till med tjänster som framtagande av randomiseringslistor och kodkuvert, ompackning, omformulering och tillverkning. Apoteket kan även bidra med förslag till märkning av läkemedlet. Märkningen skall ingå i ansökan till Läkemedelsverket och måste godkännas av denna myndighet. Om kodkuvert skall förvaras på apoteket är det viktigt att tydliga instruktioner finns angående vem som får bryta koden och om det finns särskilda åtgärder som skall vidtagas innan kodbrytning får ske. Apotekens öppettider varierar, men vissa apotek har jourberedskap och kan därigenom garantera att kodkuverten är tillgängliga dygnet runt.

#### **Vad göra efter avslutad studie?**

När studien närmar sig sitt slut är det nödvändigt att klara riktlinjer finns för hanteringen av överblivna och returnerade läkemedel. Ska en compliance-räkning göras? Hur ska retur och destruktion gå till? Detta är frågor som ibland bör diskuteras redan vid studiens start. Efter studiens slut förvaras all dokumentation minst 10 år.

#### **Enhetliga rutiner borgar för kvalitet**

Kvaliteten och säkerheten i arbetet garanteras genom enhetliga rutiner som används vid arbetet med kliniska prövningar på samtliga apotek. Vi är mycket tacksamma när vi kan använda våra egna dokument, särskilt med tanke på att större apotek hanterar upp mot 150 studier samtidigt.

Verksamheten kontrolleras genom interninspektion från vår kvalitetsavdelning och genom inspektioner från myndigheter. Från sponsorn besöker monitorn apoteken regelbundet och ibland genomförs även audits.

#### **Önskemål från apoteket!**

- Kontakta oss gärna i god tid
- Baka inte in apotekets kostnader i avtalet mellan klinik och sponsor

- Tänk på studieläkemedlens hållbarhet och att Läkemedelsverket skall godkänna en eventuell förlängning av hållbarheten
- Tänk till redan vid studiens start vad som skall göras med överblivna läkemedel och returer
- Meddela apoteket när studien är slut

#### **Marit Westerlund**

Tjänsteansvarig Kliniska prövningar  
Apoteket AB Distrikt Skåne



## **Föreningens stipendiat år 2004 – Bengt Furberg**

Årets stipendiat i Föreningen för klinisk prövning, Bengt Furberg, har under en lång följd av år, i flera olika roller och utifrån olika perspektiv visat att det går att kombinera bredd och djup inom området klinisk prövning. Det bör tilläggas att arbetet kanske inte alltid varit så glamouröst, men resultatet alltid glimrande som guld.

#### **Solveig Wennerholm**





## Frågor och Svar...

Välkommen till Frågor och Svar-spalten där vi tar upp aktuella frågor som rör det kliniska prövningsarbetet. Frågor från läsekretsen diskuteras och svaren stäms av i styrelsen, där såväl Läkemedelsverket som etikprövningsnämnderna, läkemedelsindustrin, sjukvården och apoteken är representerade.

Välkommen att skicka dina frågor till Helena Lomborg, som är medlem av styrelsen och ansvarig för frågespalten, under adress [helena.lomborg@nmct.se](mailto:helena.lomborg@nmct.se)

Vi är också tacksamma för dina synpunkter, i synnerhet om du har någon annan uppfattning än den som ges i svaren.

### Rättelse från föregående nummer

I förra numret tog vi upp en fråga som belyste hantering av Eudract-nummer när en klinisk prövning av administrativa skäl avslagits av en myndighet men godkänts av andra myndigheter. Scenariot som beskrevs innebar att en ny ansökan med oförändrat protokoll skulle skickas in efter det att de avslagna administrativa skälen åtgärdats. Vi kontaktade EMEA och fick då det muntliga svaret att ett nytt Eudract-nummer skulle tas ut eftersom det var en ny ansökan. Efter fortsatta diskussioner med EMEA i ämnet har vi dock fått kontraorder. För att undvika alla eventuella missuppfattningar återger vi här den skriftliga korrespondensen i sin helhet.

*The scenario that applies:  
A study has been submitted to several CA within EU. All but one CA approved the*

*application. The CA rejected the study due to administrative reasons thus the rejection was not related to the protocol design or related tasks.*

*Question: Can the protocol be resubmitted as a new application with the same protocol number (no changes) provided the rejected administrative issues have been corrected?*

*Answer: YES*

*Question: Is a new Eudract number needed?*

*Answer: NO. If so the same study will occur in the system with two Eudract numbers.*

*Question: Are there any limitations in resubmission of an unchanged protocol provided rejection was not related to the protocol content?*

*Answer: Not that we are aware of provided that the rejection issues have been addressed (and if not presumably it would again be rejected).*

Vad vi lärde av ovanstående diskussion är att det lönar sig att ta upp frågor och diskutera konsekvenser så att eventuella felbedömningar kan rättas till. Vidare bör man nog alltid be om skriftligt svar. Såväl frågan som svaret blir tydligare. I detta fall var det ologiskt att ha två Eudract-nummer för ett och samma protokoll. Detta svar kom EMEA fram till först vid den skriftliga handläggningen. Det finns mycket att lära för oss alla.

**Fråga 1:** Vi har förstått att SUSAR skall rapporteras till myndighet inom EU först när den första prövningen med det aktuella läkemedlet startar i EU-regionen. Om det redan pågår studier i ett tredje land, t ex i USA, betyder det då att den kunskap man hunnit skaffa sig om läkemedlet aldrig kommer in i SUSAR-databasen? Anser man att det räcker att denna information finns med i ansökan i Investigator Brochure?



**Svar 1:** Om en interventionsstudie pågår i enbart tredje land på en inom EU godkänd produkt, har Sponsor ändå rapporterings-skyldighet enligt reglerna för spontanrapporteringen av biverkningar. Dessa rapporter kommer att lagras i SUSAR-databasen. Övriga spontanrapporter, utanför klinisk prövning, lagras i den s.k. Spontanrapporteringsdatabasen. Myndigheterna övervakar rapporterade biverkningar både i SUSAR- och Spontanrapporteringsdatabasen.

Om det är en interventionsstudie i enbart tredje land på en inom EU icke-godkänd produkt, finns inga rapporteringskrav till SUSAR-modulen. Dock, om prövning sedan startar i något land inom EU, skall tidigare rapporterade SUSAR dels framgå i Sponsors ansökan i form av information om produktens säkerhetsprofil, och dels i slutrapporterna.

**Fråga 2:** Vad gäller för SUSAR och placebo? Skall SUSAR rapporteras om man vet att det är placebo patienten fått?

**Svar 2:** Rapport på placebo ska hanteras som en SUSAR om biverkningen uppfyller kraven på en SUSAR (allvarlig, okänd, relaterad). Patienten kan exempelvis ha reagerat på något ämne i placebotabletten. Om händelsen inte anses vara relaterad, behöver den inte rapporteras som en SUSAR.

**Fråga 3:** Våra SOPar säger att vi ej får acceptera ett center som har en konkurrerande studie på gång dvs en studie som rekryterar från samma patientpopulation. Var finns detta angivet?

**Svar 3:** ICH GCP uttrycker inte detta explicit, men i § 4.2 och 4.5 i ICH GCP finns krav på

resurser på prövningsstället, tillgång till patienter samt protokollföljsamhet klart angivet.

I LVFS 2003:6, 3 kap 7§ står *Den som har administrativt ledningsansvar på den enhet där man avser att genomföra en prövning ansvarar för att inte prövningen påverkas negativt t ex av andra prövningar som pågår eller planeras starta under samma tidsperiod.*

Av detta kan man konkludera att har man resurser att klara två studier på ett center samtidigt samt har tillräckligt med patienter har kravet i § 4.2 uppfyllts. Däremot kan det finnas en viss risk för bias i urvalet dvs. till vilken studie man rekryterar en viss patient. Man kan med visst fog befara att en snedfördelning kan förekomma. Tror prövaren mer på behandlingseffekten i den ena studien kanske det finns risk att de mer sjuka patienterna tillfrågas om deltagande i denna. För en studies generaliserbarhet är förstås all sorts urval som ej följer protokollet ytterst olämpligt. Sammanfattningsvis vill vi framhålla att man bör tänka sig noga för innan man ger klartecken till ovan beskrivna scenario.

**Helena Lomborg**

För Styrelsen för Klinisk Prövning





## Länktips

Centrala etikprövningsnämnden har en hemsida som är värd att besöka **[www.forskningsetikprovning.se](http://www.forskningsetikprovning.se)**  
Där hittar du bl.a. den nya ansökningsblanketten.

Vetenskapsrådets hemsida finns på **[www.vr.se](http://www.vr.se)**

### Tack för mig!

Efter elva spännande, roliga och lärorika år, först som styrelsemedlem, en tid som ordförande och på senare år som redaktör för Prövningen kommer jag i och med detta nummer att sluta min aktiva verksamhet i Föreningen.

Visst har det varit mycket arbete ibland, men den tid man lägger ner får man igen många gånger om både personligen och för företaget. Det har varit fantastiska år! Ibland har vi haft häftiga diskussioner och meningsutbyten, men framför allt har jag fått många glada skratt genom åren. Genom arbetet i Föreningen har jag också fått många härliga vänner. Till dem och alla andra läsare vill jag säga:

Kram och tack för mig!

**Berit Westberg**

## Redaktionens hörna

**Deadline för bidrag till första numret under 2005 är:**

**15 februari**

Som vanligt vill vi ha frågor till frågespalten c:a en månad tidigare för att kunna remittera till berörda personer och instanser.

**Redaktionen E-post:**

[mra@biolipox.com](mailto:mra@biolipox.com)

[katharina.erixon@schering.de](mailto:katharina.erixon@schering.de)

[kerstin.ejerhed@quintiles.com](mailto:kerstin.ejerhed@quintiles.com)



Ansvarig utgivare: Andreas Furängen

Skribenter detta informationsblad: Birgitta Karpesjö, Helena Lomberg, Peter Taffo Solveig Wennerholm, Berit Westberg, Marit Westerlund

Bilder: sidan 1 och 6 Microsoft, sidan 2, 6, 8, 10, 12, 13 och 14 Master Clips samt sidan 6 Foto: Kamerareportage

**B** *Porto  
betalt*



En  
riktigt

GOD JUL

önskar vi på  
redaktionen!

