

Prövningen

Informationsblad från Föreningen för Klinisk Prövning



I detta nummer bl.a.:

- Ordföranden har ordet
- Diplom i klinisk prövning 2001
- Vem bestämmer om publicering?
- Från CD till klinisk studie
- Frågor och svar

Mars 2002



En ny ordförande har ordet

Det är februari nio plusgrader, snödropparna blommar och fåglarna kvittrar när jag hämtar min tidning. Återigen upplever man "jag hinner inte med". Förmodligen blommade snödropparna lika tidigt förra året, men det har jag förträngt.

Efter att ha antagit utmaningen att vara ordförande i Föreningen har jag reflekterat en del bakåt i tiden. Man ska inte se bakåt men man måste det till viss del för att kunna planera framåt.

Den 1 juni 1995 föreläste jag för första gången på en endags GCP-kurs på universitetssjukhuset i Lund om rollen att arbeta som forskningssjuksköterska. Det har blivit ett antal tillfällen sen dess om olika ämnen inom området klinisk prövning. Sen dess har också många temadagar, utbildningsdagar gått av stapeln på landets sjukhus i ämnet GCP och allt där omkring. I början var situationen sådan att arbetsgruppen för dessa utbildningsdagar fick motivera varför utbildningen behövdes, idag är situationen omvänd. Idag är det stor efterfrågan från sjukhusens olika medarbetare till Föreningen för klinisk prövning och Läkeemedelsakademien om att anordna utbildningstillfällen för forskningssjuksköterskor, läkare och verksamhetschefer.

Motsvarande förfrågan kommer också från läkeemedelsföretagen om att anordna temadagar, utbildningstillfällen men dessutom med tyngdpunkt på den nya IT-

tekniken tillsammans med klinisk prövning. För det tredje så kommer klinisk prövning att inom snar framtid beröras av EU-direktivet, dess guidelines, ny lag om biobanker och ev. omorganisation av forskningsetikkommittéer. I tillägg till detta har vi också scenariot att det ibland är svårigheter att på klinik samtidigt med sjukvård bedriva patientnära klinisk prövning i den takt läkeemedelsföretagen önskar i sin utvecklingsplan för ett enskilt läkemedel. Det finns en farhåga att klinisk prövning tappar mark i Sverige.

Efter att ha konstaterat allt detta så finns det ett stort informations- och utbildningsbehov som vi inom Föreningen för klinisk prövning har att arbeta med. För att komma en bit på väg behövs synpunkter från Dig som medlem och också en insats i en arbetsgrupp eller något annat som kan möjliggöra fler informations- och utbildningstillfällen. I det här numret av Prövningen finner Du en presentation av den nya styrelsen, vars sammansättning väl speglar medlemsammansättningen i Föreningen. Dessutom hoppas vi att Du för övrigt finner Prövningen intressant, men kom ihåg att debatten blir levande endast om Du som läsare aktivt deltar med frågor och synpunkter.

Solveig Wennerholm

..och en gammal ordförande tackar för sig.. ➡



Sista ordet som ordförande

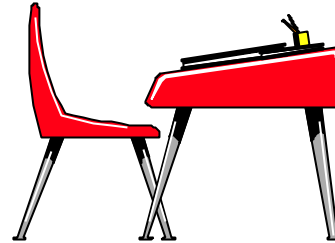
Det har varit ett par spännande år som ordförande i Föreningen för klinisk prövning! Många nya temadagar och kurser har skapats och många av de redan etablerade har fått stor spridning. Det är, som Solveig påpekar, med stor tillfredsställelse som vi konstaterar att initiativet till kurs- och temadagar numera ofta kommer från landsting och sjukhus istället för från Föreningen.

En av mina hjärtefrågor har varit att åstadkomma ett medlemsblad som medlemmarna läser – med nöje. Visst har Prövningen fått ett lyft både innehålls- och utseendemässigt! Detta har kunnat genomföras inte minst tack vare idogt arbetande redaktörer. Lite mera aktivitet från övriga medlemmars sida i form av insändare, artiklar, lästips och frågor skulle dock inte skada. Det skulle vara kul med lite debatt!

Slutligen vill jag tacka alla ambitiösa styrelsemedlemmar för alla goda insatser, friska idéer och inte minst glada skratt! **STORT TACK!**

Lycka till Solveig med ordförandejobbet!

Berit Westberg



Redaktör sökes!

Vi i styrelsen för Föreningen för klinisk prövning skulle vilja komma i kontakt med medlemmar som kan tänka sig att åta sig redaktörskap för vårt medlemsblad Prövningen. Den utkommer fyra gånger per år och är därmed en periodiskt tidskrift med ansvarig utgivare Björn Lindeke.

Engagemanget sträcker sig från att hjälpa till med planeringen av kommande nummer, kontakta skribenter till att kanske själv medverka som skribent.

Undertecknad har varit en av två redaktörer det senaste året men avsäger mig nu detta i och med att jag tar på mig sekreterarskapet i Föreningen. Kerstin Ejerhed kommer att arbeta vidare med Prövningen ett år till. Berit Westberg kommer att i viss mån ersätta mig, men vi skulle behöva ha förstärkning för att även fortsättningsvis kunna åstadkomma en tidskrift som läsarna tycker är intressant och tankeväckande.

Låter detta lockande? I så fall ber jag Dig kontakta Berit Westberg på

westberg.molndal@telia.com

Vänliga hälsningar
Katrin Ramberg



Diplom i Klinisk prövning 2001



Under 2001 genomförde Utbildningsrådet diplomering vid två tillfällen. Mot bakgrund av att diplomeringen blir alltmer populär och att allt fler ansökningarna kommer från forskningspersonal inom sjukvården beslöt vi att genomföra diplomeringen parallellt för forskningspersoner från industrin respektive sjukvården, för att hinna med och minska resandet för alla inblandade. Detta innebar att skrivningarna gjordes samtidigt under en dag, och att de muntliga förhören hölls påföljande dag, i grupper indelade efter var och ens bakgrund.

Vi gav (i vanlig ordning) en massiv skrivning med ca 80 frågor (70% krävs för godkänt). Vissa större uppsatsfrågor bytte vi dock ut mot kortsvarsfrågor. Skrivningen tog hela eftermiddagen, de flesta satt tiden ut. På kvällen rättade vi skrivningarna. De flesta låg på trygg sida om totalpoängen och gick därmed upp i muntan dagen efter med godkänt skrivningsresultat i ryggen. De muntliga förhören genomfördes i grupper om 3-4 personer, och tog hela dagen i anspråk.

Slutligen kunde vi konstatera att de allra flesta klarat de muntliga förhören också och därmed totalt sett kunnat godkännas.

Diplomeringen bygger på GCP-kunnande parat med erfarenhet och omdöme att kunna tillämpa GCP-principerna i levande livet, samt förståelse av det mer generella frågorna kring klinisk prövning. Kan man sin ICH-GCP och dessutom har lärt sig tillämpa den i forskningens vardagssituationer har man stora chanser att lyckas. Kan man sedan övriga delar av litteraturlistan tillräckligt väl är diplommet snart i hamn. Särskilt lätt med instuderingen verkar det vara för dem som arbetar praktiskt med kliniska prövningar och har några års erfarenhet. **Om du har sådan bakgrund bör du inte tveka att ge dig i kast med detta!** Förutom det vackra diplommet och den stora personliga tillfredsställelse det ger att ha lyckats, blir ju diplommet en verklig tillgång i ditt CV.

I sista omgången kunde vi notera att inte bara forskningssjuksköterskor utan även läkare som sysslar med kliniska prövningar finner det angeläget att ta diplommet. Dr Bernd Stegmayr från Umeå blev den förste läkaren att lyckas!

Jag vill gärna påminna om att det finns deltagare från tidigare tillfällen som gjort ett av delmomenten, men inte bägge. Tidigare genomförda delmoment kommer att vara giltiga under 2002, därefter måste alla delmoment göras om. För dem som alltså har ett godkänt moment, och kanske inte har klarat skrivningen gäller det alltså att anmäla sig under 2002!

Pierre Lafolie
Docent, öl, klin farm KS





Diplomerade år 2001

Godkända den 8 juni 2001

Industripersonal:

Eva Taavo, Sedoc Pharmaceutical, Solna

Forskningspersonal inom sjukvården:

Elisabeth Wallhult, hematologsektionen,
Sahlgrenska universitetssjukhuset,
Göteborg

Vid skriftligt och muntligt prov den 6-7 december 2001 godkändes

Industripersonal:

Hamid Bakhshi, Pharmacia Sverige AB,
Stockholm

Sophia Brodin, Eli Lilly AB, Stockholm

Carin Hagman, Clinical Data Care AB,
Göteborg

Berit Stenzelius, Amgen AB, Stockholm

Forskningspersonal inom sjukvården:

Maria Andersson, Kliniska forsknings- och
utvecklingsenheten, Akademiska sjukhuset,
Uppsala

Christina Larsson, Astma-allergiforskning,
Thoraxkliniken, Karolinska sjukhuset,
Stockholm

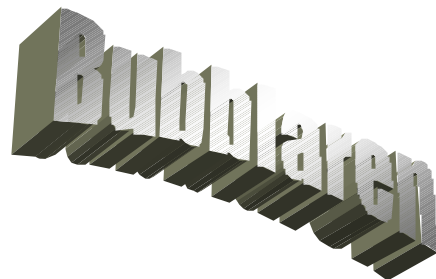
Gertrud Lundkvist, Farmakologiska
kliniken, Universitetssjukhuset, Lund

Bernd Stegmayr, Njurmedicinska
sektionen, Medicinkliniken, Norrlands
universitetssjukhus, Umeå

Diplomutdelning till dessa 8 personer sker
måndagen den 27 maj 2002 i samband
med symposiet "Kräver nya tekniker nya
modeller för kliniska provningar" under
Nordisk läkemedels-kongress på
Stockholmsmässan i Älvsjö.

I Sverige finns nu totalt 50 diplomerade
varav 8 från sjukvården (1 läkare, 1
avdelningsföreståndare och 6
forskningssjuksköterskor).

**Vårens prov äger rum den 5-6 juni 2002 i
Stockholm** både för Diplom i klinisk
prövning för kliniska prövningsledare m fl
och för forskningspersonal inom
sjukvården. Skriftligt prov anordnas den 5
juni och muntligt förhör den 6 juni. **Sista
dag för ansökan är den 12 april 2002.**
Information och ansökningshandlingar
erhålls via e-post:
inger.fagerhall@swepharm.se,
fax 08-20 55 11 eller tel 08-723 50 64.



**Ett vänligt nej är ett
snabbt övergående
obehag....**



...för båda parter!



Vem bestämmer om forskningsresultaten får publiceras?

På Svenska Läkaresällskapets Riksstämman 28-30 nov, 2001 anordnades gemensamt av Föreningen för klinisk prövning och Sektionen för läkemedelslära ett minisymposium kring detta ämne. Moderator för symposiet var Peter Höglund. Panelen bestod av Niels Lynöe, Paul Hjemdahl, Anton Holmgren och Göran Zador.

Niels Lynöe inledde med att redovisa en studie från Umeå, som byggde på statistik från forskningsetikkommittén. Målet med denna sammanställning var att förstå varför forskningsresultat inte publiceras. Resultaten från studien visade att 209 nya ärenden behandlades vid forskningsetikkommittén år 1992, av dessa var 76 studier s.k. multicenter studier och resten, 133 studier, prövarinitierade. Av de prövarinitierade studierna hade endast 44 % publicerats. På förfrågan till prövarna varför resten av studierna ej publicerats fick man in följande svar: studien ej slutförd (31 %), genomförd med ej publicerad (28 %), studien påbörjades aldrig (41 %). Följande skäl angavs varför de slutförda studierna ej publicerats: studien ej avsedd för publicering, resultaten ej publicerbara, administrativa skäl, läkemedelsföretaget som sponsrade studien ville inte samt anledning angavs ej. Dessutom finns en stor tidsförskjutning mellan start av en studie fram till publicering av resultaten. Speciellt negativa eller mindre intressanta resultat tar lång tid innan de kommer ut. Övriga deltagare verkade överens med

Niels Lynöe om att dessa siffror kan vara representativa för hur verkligheten ser ut. Det skulle vara intressant att se om antalet studier som inte publiceras har ökat eller minskat över tiden.

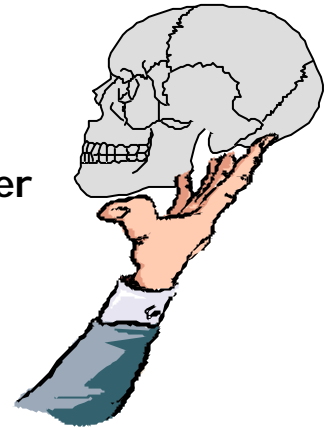
Paul Hjemdahl hänvisade till §27 i Helsingforsdeklarationen. Där står uttryckligen att prövare och tidskrifts-utgivare har etiska skyldigheter. Både negativa och positiva resultat skall publiceras eller på annat sätt göras tillgängliga. Paul Hjemdahl menade att publiceringsbias är ett stort problem för forskarvärlden, eftersom det är vanligt förekommande, ger en felaktig bild av "kunskapsläget" och påverkar prioriteringar inom vården. Enligt Paul Hjemdahl finns i huvudsak två incitament för publicering; ekonomi för sponsor, forskare och vetenskapliga tidskrifter/massmedia samt karriär för forskare, vilket leder till erkännande, exponering med ökad resurstillgång och produktivitet. Tre anledningar till att resultat inte publiceras belystes. Dels att forskaren tycker att det "inte är värt mödan", att tidskriften refuserar artikeln samt sponsorintressen. Ett föreslaget alternativ till traditionella vetenskapliga tidskrifter är att resultat och studier som inte publiceras skall läggas över på en för allmänheten tillgänglig elektronisk databas. Ännu har ingen sådan databas skapats och formerna för hur den skall fungera är fortfarande oklara. De flesta var dock överens om att det kunde vara ett bra alternativ att göra resultat tillgängliga. Paul Hjemdahl menade att lika allvarligt som att resultat inte publiceras är s.k. tendentiösa publikationer, då resultat skönmålas eller fakta utelämnas.

Denna presentation avslutades med en diskussion om betydelsen av att göra s.k. metaanalyser. Detta innebär systematiska litteratursökningar på en frågeställning och en inventering av resultaten. Tillförlitligheten på denna analys förutsätter dock att all kunskap finns tillgänglig för utvärdering. Finns all information är analysen ett överskådligt hjälpmedel för att utvärdera t.ex. ett läkemedels effekt.

Därefter presenterade Anton Holmgren frågeställningarna i en pågående studie. Målet med denna studie är att förstå vilka forskningsresultat som inte publiceras. De aktuella frågeställningarna var; hur vanligt är det att av Läkemedelsverket och etikkommittéer godkända studier inte slutförs eller inte publiceras, vilka faktorer har betydelse för om studien publiceras samt är avvikelser från protokollet vanliga. Bland de faktorer som kan ha betydelse för om studien publiceras eller inte nämndes följande exempel: vilken fas, multicenter eller inte, storlek på studien, regionala skillnader, finansiering, initiativ till studien, förekomst av publikationskontrakt, terapiområde, studiens utfall. Ännu finns det inga resultat tillgängliga från studien, men Anton Holmgren hänvisade till en liknande studie som gjorts i Sidney 1979-1988. Denna studie visade klart att publikationsbias existerar samt att det tar lång tid innan osäkra resultat publiceras.

Göran Zador diskuterade publikationsfrågor ur industrins respektive tidskriftsredaktörens perspektiv. Han började med att redogöra för vad redaktörerna tittar på när ett manuskript skickas in för publicering. I huvudsak är det eventuella

"Att publicera eller inte publicera..."

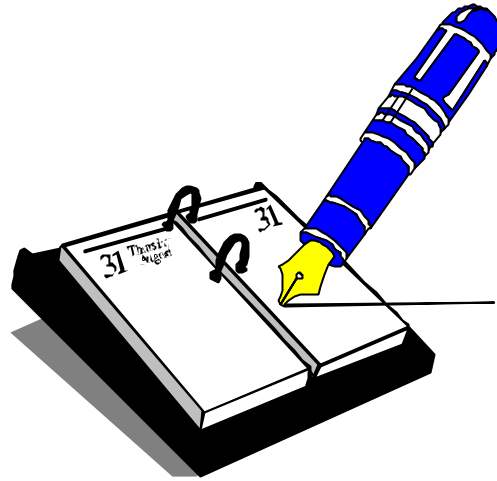


formella brister t.ex. format på manuskriptet, ej signerat följebrev, intressekonflikter eller brist på obligatoriska uppgifter samt naturligtvis vetenskapligt innehåll som avgör om manuskriptet tas in för publicering. Beträffande vetenskapligt innehåll beaktas speciellt redovisning av försökspersoner, studieupplägg, statistik, resultat, tolkning av resultat samt nytta av studien för patienterna. Ofta är det dock så att prematura resultat skickas tillbaka för komplettering innan det tas in för publicering. Det är då inte helt ovanligt att dessa manuskript aldrig kommer tillbaka eller skickas utan åtgärd till en annan tidskrift. Det förekommer dessutom några fall per år då samma manuskript skickas in samtidigt till flera tidskrifter, vilket är förbjudet. Göran Zador menade att det är viktigt att komma ihåg att läkemedelsindustrin och forskare behöver varandra. Läkemedelsindustrin utvecklar och tillhandahåller innovativa läkemedel. För att detta skall vara möjligt krävs samarbete mellan myndigheter, sjukvård, universitet och industrin. Speciella problem uppstår vid multinationella prövningar och i de fall flera frågeställningar skall besvaras i samma studie, vilket ger ökad komplexitet. Göran Zador menade att akademins och industrins intressen sammanfaller beträffande frågeställningar/väsentliga problem samt kvalitet. Därefter



går intressena isär, akademins intresse fokuseras på meritering, medan industrins intressen fokuseras på vinstpotential och kostnad. Införandet av GCP som är viktig för följsamhet med protokollet har haft en stor kvalitetshöjande betydelse för klinisk forskning. Beträffande publicering av studier är det viktigt att vi inte skapar specialregler för Sverige utan arbetar enligt Europeiska normer eller helst globala regler. Detta är viktigt för att svenska läkare skall kunna delta i utvecklingen av läkemedel och Sverige fortsätta vara intressant för kliniska prövningar. Man bör dock respektera att det finns en konkurrens och att denna kräver ett visst mått av sekretess. Läkemedelsverket får kontinuerlig information. I huvudsak visar industrin prov på hög etik och moral och det finns hög kompetens och integritet inom industrin. Alla avarter bör naturligtvis bekämpas och därför är debatten viktig. Göran Zador lanserade partnerskap och respekt som honnörssord i detta sammanhang. Det viktiga är att komma ihåg att läkemedelsindustrin får sina uppdrag från ägarna inte från staten och för att klara sig på marknaden behövs en effektiv och lönsam produktion.

Christina Branting Ekenbäck, Pharmacia



Kalendarium

Rättigheter och skyldigheter vid kliniska prövningar -

temadag för centrumchefer, verksamhetschefer, prefekter och professorer
19 mars 2002, Danderyds sjukhus, Stockholm

Laboratoriets roll i kliniska prövningar

regulverken, kvalitén, metoder, logistik och ekonomi

Temadag den 13 maj 2002, Praktikertjänst, Stockholm

Praktiska aspekter på design och analys

Kurs 22-23 maj 2002, Johannesbergs slott, Rimbo

Kräver nya tekniker nya modeller för kliniska prövningar

Minisymposium på Nordiska läkemedelskongressen

27 maj 2002, Stockholmsmässan, Älvsjö



LÄKEMEDELSUTVECKLING

från Candidate Drug till första kliniska studie

I tidigare artikel har Gillis Johnson, AstraZeneca, beskrivit de initiala stegen inom läkemedelsutvecklingsprocessen, dvs. från idé till Candidate Drug. Nedan beskriver Tottie Margareta Nordlander, AstraZeneca, processen från val av Candidate Drug till ansökan om första kliniska prövning.

Candidate Drug eller "CD" väljs när man identifierat en eller flera substanser som uppvisar god selektivitet för "target", dvs. för målorganet, som har hög biotillgänglighet och goda kemisk-fysikaliska egenskaper. CD ska relativt enkelt kunna syntetiseras och vara patenterbar. Man väljer således den substans som bäst motsvarar de tidigare uppställda kriterierna. Inför den slutliga utvärderingen är det vanligt att man även väljer 1 till 2 "back-up" substanser. Anledningen till detta är att man snabbt ska kunna utse en reservsubstans om den ursprungliga CD visar sig olämplig i de utförliga studier som görs framför allt av säkerhetsskäl innan ansökan om första kliniska prövning lämnas in. Dessa studier omfattar bl.a. farmakodynamisk, farmakokinetisk och toxikologisk utvärdering.

Farmakodynamisk utvärdering

Med tillgång till modern molekylär-biologisk teknik, tillämpar man numera oftast rationell läkemedelsutveckling, vilket innebär att man lokaliserat målproteinets innan syntetiserbarhet startar. Rationell läkemedelsutveckling skiljer sig från "serendipity" principen, vid vilken kemiska substanser prövas i ett batteri av biologiska test och

man väljer målorgan efter substansens effekt i respektive test. Trots rationell läkemedelsutveckling är verkningsmekanismen för den framtagna substansen inte alltid helt klarlagd när man väljer CD. Den farmakodynamiska utvärderingen fokuserar bland annat på att söka klarlägga verkningsmekanismerna av CD. För detta ändamål görs både *in vitro*- och *in vivo*-studier.

Betydelsen av *in vivo* studier kan inte nog understrykas när man beaktar komplexiteten i de system som reglerar våra kroppsfunktioner. Vid t.ex. utvärdering av blodtryckssänkande läkemedel bör studier i djurmodeller med intakt reflexkontroll utföras. Anledningen är att blodtrycksförändringar av fysiologiska skäl alltid motverkas via lokalt och centralt utlösta reflexer som styr bl.a. hjärtfrekvens, blodkärlens diameter och hormonell insöndring. För att rättvist bedöma ett läkemedels förväntade effekt på en patient med hypertoni, måste den man ta hänsyn till den sammanlagda effekten på målorganet och av de motreglerande reflexerna, dvs. summan av primär- och sekundäreffekterna av substansen. Denna summaeffekt låter sig inte studeras *in vitro* då man endast kan studera mekanismer som relaterar till primäreffekten, dvs. substansernas effekt på målorganet. Det finns många liknande exempel som belyser vikten av att studera det integrativa farmakologiska svaret på ett läkemedel redan i tidig fas av läkemedelsutvecklingsprocessen. Ett krav för att välja en CD omfattar därför att substansen har förväntad effekt i minst en djurmodell som väl representerar den aktuella sjukdomen. För att säkerställa att CD inte har andra än förväntade effekter, görs en säkerhetsfarmakologisk utvärdering. I denna studeras effekter av stigande doser av



substansen på organsystemens funktion, till skillnad från den toxikologiska utvärderingen då man studerar effekter av CD på organsystemens struktur. De organsystem som primärt studeras är de med vital funktion, dvs. det centrala nervsystemet, det kardiovaskulära systemet och respirationssystemet. Baserat på vad som är substansens primära farmakologiska egenskaper, studeras vid behov även effekt på andra system som njurar, mage / tarm etc. Vanligtvis utvärderas substansernas effekter på vaken råtta i ett antal etablerade försöksmodeller. CNS-effekter testas i det s.k. IRWIN testet, i vilket rattans beteende och neurologiska profil kan bestämmas före och efter dosering. Effekter på respirationssystemet kan studeras med rattan i en helkroppspletysmograf, som består av en plexiglasbur med känsliga detektorer som kan registrera andningens djup och frekvens. Effekter på njurfunktion studeras på råttor placerade i metabolismburar där urin kan samlas upp och sedan analyseras. Samtliga säkerhetsfarmakologiska studier, vilka alla görs enligt good laboratory practice (GLP) och liksom alla andra *in vivo* studier granskas av djuretiska nämnder, är placebo-kontrollerade och innehåller minst 3 doser testsubstans. Högsta dosen ska ge en plasmakoncentration som är upp till 100 ggr högre än den som förväntas vid terapeutisk dos

Farmakokinetisk/metabolisk utvärdering

En CD måste först lösas upp för att kunna ge effekt. Upplösningen kan ske i munnen, i magsäcken, men också senare, i olika delar av tarmen. Var upplösningen ska ske beror på vilken effekt man vill att CD ska ha. Läkemedel som ska ha lång effekt duration, exempelvis blodtrycksmedel, kan lösas upp i större delen av mag-tarmkanalen, vilket leder till långsam absorption. Det farmaceutiska

utvecklingsarbetat att ge CD en lämplig utlösningprofil påbörjas i denna fas av läkemedelsprocessen, men huvuddelen av det arbetet görs i senare skeden.

Inför första ansökan om klinisk prövning bör man ha god kännedom om CD's farmakokinetik i olika djurslag. Vanligtvis är CD utvald på grund av goda farmakokinetiska egenskaper, vilka utvärderats i olika robotiserade *in vitro* system, med "high throughput screen" kapacitet. Man använder sig bl.a. av cellinjer från humantarm (ett lager med tarmceller) och av fraktioner av leverceller från olika species inklusive människa. Med hjälp av dessa test kan man få kunskap om hur väl substanserna tar sig genom tarmväggen (permeabilitet) och hur de klarar enzymerna i levern (metabolisk stabilitet), och kan tillsammans ge ett mått på relativ biotillgänglighet.

Inför test av CD på människa bör man dock känna till CD's huvudmetabolit(er) och om de har biologisk effekt. Vidare bör man känna till om CD har påverkan på vissa metaboliskt viktiga enzym system, samt hur CD absorberas, distribueras i kroppen och slutligen utsöndras hos minst två djurslag. För detta ändamål ges substansen oralt och/eller intravenöst till hund och råtta och blodprover tas med olika tidsintervall för analys av substanskoncentration. Endast ett begränsat antal djur behövs, eftersom man med datorns hjälp kan få god information genom simulering från ett fåtal mätpunkter. Med hjälp av dessa *in vivo* resultat samt data erhållna i ovan nämnda cellbaserade system kan man översätta eller "skala upp" data från ett species till ett annat och slutligen prediktera CD's farmakokinetiska profil i människa.



För att säkerställa ett terapeutiskt intervall, dvs. intervallet mellan den dos som ger önskade och den som ger oönskade effekter, bör man ha god kännedom om relationen mellan given dos och plasma-koncentration för CD hos olika species i samband med att den toxikologiska utvärderingen börjar.

Toxikologisk utvärdering

Huvudsyftet med allmän toxikologisk utvärdering är just att bedöma terapeutiskt intervall, och fastställa högsta dos som inte ger toxisk påverkan. Detta kräver att man till försöksdjur ger höga doser samt längre exponering än den som skall ges till människa så att även föga toxiska substanser uppvisar någon form av påverkan. För att få testa nya substanser på människa krävs olika toxikologiska program beroende på hur och hur länge man vill administrera substansen till människa eller om kvinnor i fertil ålder eller barn skall inkluderas. Vilka toxikologiska test som krävs för kliniska studier är fastlagt och harmoniserat inom EU, Japan och USA och utförliga guidelines finns att tillgå på Läkemedelsverkets hemsida.

Inför första ansökan om klinisk prövning, som oftast täcker fas I, dvs. utvärdering av farmakokinetik och tolerabilitet hos friska försökspersoner, behövs toxikologisk utvärdering på två species. Således ges stigande doser som engångsdosering och som upprepade tillförsel under två eller fyra veckor. Därefter sker en omfattande utvärdering, som inkluderar registrering av symtom, kroppsviktsutveckling, foderkonsumtion, analys av kliniskt-kemiska parametrar samt histopatologisk analys av de flesta organ. Vidare krävs *in vitro* test för att studera om det genetiska materialet påverkas av substansen. Dessa s.k.

genotoxicitetstester utförs vanligtvis i bakterier och i någon däggdjurscellinje. Man undersöker om mycket höga koncentrationer av substansen, upp till 10.000 ggr terapeutisk plasma-koncentration, efter inkubering med cellmaterialet kan leda till mutationer i DNA-molekylen. Inför den fortsatta läkemedelsutvecklingen som omfattar stora patientstudier krävs ytterligare toxikologisk utvärdering inklusive cancerstudier och studier rörande påverkan på fertilitet och fosterutveckling, vilket kommer att belysas i nästa avsnitt av artikelserien "Läkemedelsutvecklingen".

Tottie Margareta Nordlander
AstraZeneca



Föreningens styrelse 2001/2002

Solveig Wennerholm, ordf., Lunds Universitets-sjukhus

Katrin Bamberg, sekr., Pharmacia Sverige AB

Göran Berg, Linköpings Universitetssjukhus

Peter Höglund, Lunds Universitetssjukhus

Gary Jansson, Quintiles AB

Anders Karlsson, AstraZeneca R&D

Helena Lomberg, Bayer

Niels Lynöe, Norrlands universitetssjukhus

Birgitta Pettersson, Läkemedelsverket

Helen Rådström, AstraZeneca Sverige AB

Berit Westberg, Westberg Clin. Trial Advice

Johanna Wikman, Sjukhusapoteket Lunds universitetssjukhus

Adjungerad från Läkemedelsakademin:

Anne-Christine Björnsell Ohlson



Svar på insändare

Socialstyrelsens har givit följande svar på insändaren angående BMA och administrering av läkemedel i kliniska studier

Angående BMA kompetens & läkemedel (Dnr. 51-1409/2002)

En biomedicinsk analytiker har skyddad yrkestitel. Enligt 1 kap. 4 § lagen om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område avses med hälso- och sjukvårdspersonal bl.a. den som har legitimation eller använder en skyddad yrkestitel för yrke inom hälso- och sjukvården. För att avgöra vad som gäller beträffande iordningställande och administrering av läkemedel för biomedicinska analytiker måste man därför först ta ställning till om hälso- och sjukvård bedrivs eller inte, eftersom Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2000:1, ändrad och omtryckt i SOSFS 2001:17) om läkemedelshantering inte gäller utanför hälso- och sjukvården. Klinisk forskning på friska personer inom hälso- och sjukvårdens ram anses utgöra hälso- och sjukvård. För sådan verksamhet gäller därför läkemedelsföreskrifterna. Av 1 kap. 5 § framgår att uppgifter som enligt läkemedelsföreskrifterna ska utföras av sjuksköterskor även får utföras bl.a. av biomedicinska analytiker inom deras verksamhetsområde. Viss (något föråldrad) vägledning i frågan vad som menas med verksamhetsområde finner man i Socialstyrelsens allmänna råd (SOSFS 1987:30) om kompetenskrav för tjänstgöring som laboratorieassistent eller medicinsk-teknisk assistent. Självklart finns det härutöver utom hälso- och

sjukvården också verksamhetsområden för biomedicinska analytiker. Utanför området för patientrelaterade uppgifter på t.ex. ett klin fys lab och utanför området för klinisk forskning på friska människor är det dock inte fråga om hälso- och sjukvård. Socialstyrelsen har då inte någon tillsyn och läkemedelsföreskrifterna gäller inte i den verksamheten.

Nils Blom
Bitr. chefsjurist
Rättsavdelningen
Socialstyrelsen

LÄNK TIPS

Mycket information om evidensbaserad medicin hittar du under:

<http://www.hotel.ymex.net/~I-20390/ebm2.htm>

Hur ska man läsa en artikel? Hur ser man vad som är bra och dåligt? Här är adressen till en bra site för att se vilka fällor som finns.

<http://www.cmh.edu/stats/journal.htm>

Ett annat tips är att konsultera Dagens Medicin, som i varje nummer har tips om bra länkar!



Frågor och Svar...

Välkommen till Frågor och Svar spalten där vi tar upp aktuella frågor som rör det kliniska prövningsarbetet. Du kan själv påverka innehållet i denna spalt genom att skicka dina egna frågor och synpunkter till Helena Lomborg, styrelseledamot i Föreningen för klinisk prövning och ansvarig för frågespalten. Välkommen att skicka dina frågor till

helena.lomborg.hl@bayer.se.

Fråga 1: I ICH GCP Guidelines (5.18.6 d) står "*The review and follow-up of the monitoring report with the sponsor should be documented by the sponsor's designated representative.*" Vi har tolkat detta som att syftet är att någon på företaget skall ha en övergripande funktion för att identifiera ev. systemfel och därmed implementera åtgärden på samtliga center i studien. Denna person är oftast studieansvarig/studiens projektledare. Granskning verifieras med en signatur. I vårt fall monitorerar även projektledaren ett fåtal center i studien. Vi har då ansett att det räcker att projektledaren signerar rapporten som monitor, dvs granskning är överflödigt/fås på köpet. Vid audit påpekades dock att en andra person alltid ska granska rapporten. Tacksam för klargörande.

Svar: Varje monitoreringsrapport skall granskas och signeras av en andra person; en av företaget utsedd lämplig person. Detta krav gäller även om monitoreringen utförts av

en senior prövningsledare som beskrivs ovan. Varför? GCP bygger på att en studies genomförande i alla steg skall kontrolleras för att därmed ge en större garanti för att GCP standarden följs. Man kan tycka att en erfaren prövningsledares rapport ej skall behöva granskas men det ligger alltså ett värde i att man har ett kontrollsystem inbyggt där samtliga monitoreringsrapporter granskas av en andra person oberoende av monitorns erfarenhet. Kvalitetssäkring och kvalitetskontroll skall finnas i varje steg se ICH 2.13.

Fråga 2: Några läkemedelsföretag har anfört att de ej tänker införa den senaste versionen av Helsingforsdeklarationen utan följer Sydafrika-versionen till dess oklarheter avseende tolkningar klargjorts. Det vore intressant att få ett klargörande vem som beslutar om innehållet och dess giltighet. Är det möjligt för ett läkemedelsföretag att inte följa den senaste versionen?

Svar: Helsingforsdeklarationen är det grundläggande dokumentet vad beträffar etiska riktlinjer i humanforskning och skall ses som ett övergripande policydokument med allmänna råd om hur humanforskning skall bedrivas. Dokumentet antogs första gången 1964 av World Medical Association (WMA) och har senare reviderats flera gånger. Den nu gällande versionen är Helsingforsdeklarationen, Edinburgh, Scotland 2000. Dokumentet används av forskningsetikkommittéer, läkemedelsmyndigheter och lagstiftande församlingar världen över.

Denna version har diskuterats i många olika sammanhang. Klargöranden behövs för att få en enhetlig tolkning av innebörden av de



nya tilläggen. Även om oklarheter föreligger i vissa stycken, är det förvånande att en del läkemedelsföretag har tagit beslut om att ej tillämpa den nya versionen. Svaret på frågan ovan är att den senaste versionen av Helsingforsdeklarationen gäller för att få tillstånd för en klinisk prövning i Sverige, vilket framgår av LVFS 1996:17 kap.1 § 2. Således ges inget utrymme för ett enskilt läkemedelsföretag att ej tillämpa Helsingforsdeklarationen, Edinburgh, Scotland 2000.

Fråga 3: Vi skall nu starta en ny studie där företaget har infört central randomisering, d.v.s. vi ringer in till en central, svarar på vissa frågor och beroende på svaren randomiseras patienten till ena eller andra gruppen. Tre personer har rätt att randomisera patienterna; ett personligt lösenord krävs. Samma tre personer kan via sin personliga kod ringa in till centralen för att bryta koden av säkerhetsskäl för en patient och få information om den faktiska behandlingen. Några kodkuvert kommer inte att finnas på centrat. För att ha 24-timmars tillgänglighet föreslår nu företaget att vi lägger vår personliga kod på ett "säkert ställe". Är det verkligen acceptabelt? Hur skall vi lösa detta på bästa sätt? Patientens säkerhet måste ju tillgodoses.

Svar: Tillgång till randomiseringskoden brukar säkras genom att kodkuverten finns tillgängliga 24 timmar av dygnet på centret. I detta fall införs en begränsning dvs att endast tre personer kan bryta koden genom sitt personliga lösenord. För att vara förenligt med GCP krävs att en av dessa tre personer skall finnas tillgänglig 24 timmar om dygnet.

Huvudprövaren på centret är ansvarig för patientens säkerhet och han/hon skall se till att en procedur införs som garanterar att koden vid behov snabbt finns tillgänglig. Således bör centrets huvudprövare komma överens med företaget om en procedur där 24-timmars tillgänglighet till koden finns. En personlig kod skall aldrig lämnas till någon annan. En lösning kan därför vara att ha ett förseglat kuvert med ett fjärde, centerspecifikt lösenord tillgängligt på centret. Vilken procedur man än väljer skall utförligt dokumenteras. När och av vem koden bröts skall naturligtvis också dokumenteras.

Fråga 4: Hur skall vi lagra våra data på Klin kem lab.? Från ett flertal laboratorier framkommer att man för kliniska studier endast sparar patientdata i 10 år eller ännu kortare. Skall man även ha s.k "rådata" per patient såsom kvalitets-säkring eller kalibrering av instrument vid det tillfälle provet analyserades så krävs i de flesta fall ett extra avtal med laboratoriet. Vid inspektioner från exempelvis FDA sägs det att man kräver dylika kvalitetsdata. Vems ansvar det är att alla data sparas? Är detta endast sponsors ansvar eller har laboratoriet också ett ansvar? Man talar idag om att relevanta kvalitetsdata skall sparas. Vi är tacksamma om ni skulle kunna ge ett detaljerat svar och förklara vad relevanta kvalitetsdata är. Vad i en klinisk studie skall vi spara på klin kem lab och hur länge för att klara en inspektion från FDA eller Läkemiddelsverket?



Svar: Enligt LVFS 19 kap 1 § står det att såväl den ansvarige prövaren som sponsorn är skyldig att bevara de handlingar från den kliniska prövningen som behövs för att vid en inspektion kunna rekonstruera prövningen. Prövaren bör därför informera laboratoriet om studien och avtala med laboratoriet vilka provsvar som är viktiga och som skall sparas. Detta gäller även kalibreringar etc. Arkiveringstiden skall anpassas till gällande regler och bör inte vara kortare än femton år efter det att prövningen avslutats.

Ett utförligare svar kommer. Frågan har lämnats vidare och avsikten är att publicera en artikel i ämnet, förhoppningsvis i nästa nummer av Prövningen.

Helena Lomberg



GLAD PÅSK!



Redaktionens hörna

Redaktör sökes – se

sidan 2

Har du någon nyhet som du vill förmedla till Prövnings-Sverige – skicka in den till Prövningen! Det kan vara ett kort referat av ett föredrag, ett lästips eller en diskussionspunkt. Alla bidrag välkomnas!

Deadline för bidrag till kommande nummer under 2002 är:

**1 maj
15 september
15 november**

Frågor till frågespalten vill vi gärna ha in ett par veckor före deadline för att ha möjlighet att besvara dem i nästkommande nummer.

Redaktionen E-post:
kerstin.ejerhed@quintiles.com
westberg.molndal@telia.com

Ansvarig utgivare: Björn Lindeke

Skribenter detta informationsblad: Solveig Wennerholm, Katrin Bamberg, Nils Blom, Christina Branting Ekenbäck, Pierre Lafolie, Helena Lomberg, Tottie Margareta Nordlander, Berit Westberg.

Bilder: sidan 2, 4, 6, 7, 10, 14 Master Clips
sidan 3 Microsoft