

Prövningen

Informationsblad från Apotekarsocieteten sektion för klinisk prövning

Oktober 2008

Ordförande har ordet



MIN FÖRRA LEDARE, som var ägnad Source Data Verification (SDV), resulterade inte i några kommentarer. Kanske var det sommaren som kom emellan, eller kanske var

det så att ämnet inte väckte de starka känslor och debattlusta, som jag förväntat mig. Nåväl, kontakter med medlemmar har jag haft ändå – en lång rad i samband med höstens medlemsträffar med GCP byråkratin i fokus. ”Ni är som ett resande teatersällskap” sa min styrelsekamrat, när jag ringde och entusiastiskt refererade från senaste träffen.

I Göteborg togs vi emot av Gull Andersson på A+ Science, som hade ordnat så att lokalen var ”riggad” och kaffet klart. Östen Karlsson kavlade upp ärmarna och satte i gång med mingelmaten. Inte visste jag att han var lika duktig på att ”bre” mackor med leverpastej som att argumentera om God GCP sed. Camilla Palmquist bockade av alla som kom. Endast de tre som föränmält förhinder, utblev och Gunnar Danielsson kommenterade under inledningen att Göteborgare kan man lita på!

I Lund tog Solveig Wennerholm emot oss efter att ha ordnat med större lokal så att våra medlemmar som anmält sig skulle få plats, fika och smörgås; allt fixat. ”Teatersällskapet” (Gunnar Danielsson, Östen Karlsson och under-tecknad) förstod snart att här blir det minst lika mycket diskussioner/debatt som i Göteborg – och så blev det.

Styrelsen är förstås glad över att medlemsträffarna är så uppskattade. Vi har tagit tag i en viktig fråga som engagerar. Inte för att ifrågasätta vår ledstjärna GCP utan för att vi alla skall höja blicken för patientens bästa och fokusera på det som är GCPs huvudsyften – patientens säkerhet och integritet samt datas tillförlitlighet. Genom ett kritiskt förhållnings-

sätt kan vi motverka GCP byråkratin. Till exempel kan vi undvika att prövarpärmarna är så sprängfyllda, med irrelevant information, att viktiga dokument försvinner i mängden och undvika multipla dokument med samma information så att prövarens signatur står för granskning och eftertanke. Vi måste kunna ifrågasätta alla edit rapporter som genereras i en aldrig sinande ström med nonsensfrågor, lablistor med samma provsvar men i olika format; fax, kopior och original; allt signerat och daterat. Listan kan göras lång.

Diskussionerna under träffarna har fokuserat på vad som kan göras vilket är bra. En del diskussioner har rört sig om syndabockar vilket är mindre bra. Jag är av uppfattningen att först sopa rent framför sin egen dörr. Att peka ut en särskild funktion/roll är att göra det lätt för sig. Självkritik är på sin plats. Vad bidrar jag med? Vad kan jag göra bättre?

Vi som utbildar har ett stort ansvar. Vilka signaler ger vi? Vi chefer, hur ser vi på tillämpning av GCP? Vet ”Storchefen” vad som händer därute? Metrics med ”audit findings” som är mer eller mindre relevanta, men som lämnar en negativ kvalitetsstämpel efter sig utan att egentligen dessa ”findings” påverkat vare sig kvaliteten på data eller patientens säkerhet och integritet.

Några enkla lösningar har förstås inte ”Teatersällskapet”. Men att lyfta frågan och diskutera den så vi alla börjar reflektera, är en bra början att få var och en att inse att alla kan bidra med gott exempel och tillämpa regelverket på rätt sätt och med sunt förnuft. Jag hoppas att medlemsträffarna har bidragit. Det var/är vårt syfte.

Våra regionala medlemsträffar kommer att fortsätta. Vilka förslag på ämne har du? Anders Nyberg var först ut och föreslår workshops kring ”audit findings”. Kanske något; förutsatt att vi lyfter blicken. Hör av er.

*Er ordförande
Helena Lomberg*



APOTEKARSOCIETETEN

SWEDISH ACADEMY OF
PHARMACEUTICAL SCIENCES

Box 1136, 111 81 Stockholm. Tel 08-723 50 00.
Fax 08-20 55 11. hemsida: www.swepharm.se

Bidrag till nästa nummer senast den 30 november 2008

Ansvarig utgivare: Birgitta Karpesjö

Layout: Kerstin Heineman

Redaktionen



Marie Aldén-Raboisson
mariea@salesclinicalservices.com
Katharina Erixon
katharina.erixon@bayerhealthcare.com
Lisbet Wahl
lisbet.wahl@pfizer.com
Eva Adås (Frågor och Svar)
eva.adas@pfizer.com

Innehåll

Ordförande har ordet	1	Medlemsenkäten våren 2008	8
En återblick	3	Nordisk systerförening	9
Höstträff om GCP-arbetet	3	Frågor och svar	10
Kliniska studier inom medicinsk teknik	4	Kalendariet	11
Elektroniska systems påverkan på kliniska prövningar	6		

Fakta om Sektionen för klinisk prövning

Vi bildades 1980 som en fristående förening men är sedan 1983 en sektion inom Apotekarsocieteten.

Sektionen har idag mer än 1 400 medlemmar och är den största av Apotekarsocietetens tretton sektioner.

Vår målsättning är att främja utvecklingen och höja kompetensen inom området klinisk prövning.

Vi anordnar årligen ett antal utbildningsaktiviteter och temadagar och deltar i Läkemedelskongressen.

Sektionen delar varje år ut ett stipendium till person som på olika sätt främjat utvecklingen inom klinisk prövning.

I samarbete med övriga intressenter i klinisk prövning i Sverige anordnar sektionen diplomering i klinisk prövning två gånger per år. En oberoende och kvalificerad kvalitetssäkring av personer som är verksamma inom klinisk prövning.

Prövningen kom ut med sitt första nummer 1983 och har sedan dess utkommit med fyra nummer per år.

Sektionens styrelse 2008

Helena Lomberg, ordförande,
BCT Consulting, Göteborg
Gunilla Andrew-Nielsen, vice ordförande,
AstraZeneca R&D Södertälje
Camilla Palmqvist, sekreterare,
Onkologiskt centrum, Göteborg
Marie Aldén-Raboisson,
Sales Clinical Services, Stockholm
Maria Carlestål, Sanofi-Aventis, Bromma
Henny Gustafsson,
Apoteket vid Universitetssjukhuset i Lund
Angelica Lindén Hirschberg,
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Margareta Möller, Örebro Läns Landsting
Carl-Olav Stiller,
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Katarina Thor, Läkemedelsverket, Uppsala
Lisbet Wahl, Pfizer AB, Sollentuna
Ingrid Wallenbeck, Läkemedelsverket, Uppsala
Marit Wangheim, AstraZeneca R&D Lund
Mikael Åström, AstraZeneca R&D Södertälje
Marja Hjelmstedt, adjungerad,
Läkemedelsakademin, Stockholm

En återblick

Prövningen utkom med sitt första nummer 1983 och har sedan dess varit sektionens regelbundet utgivna informationsblad. Redaktionen kommer under jubileumsåret 2008 att återge klipp från artiklar och notiser som publicerats under åren. I detta nummer har vi valt att publicera en sammanfattning av en medlemsenkät från 1989.

Utbildning av kliniska provningsledare – auktorisation eller enbart kompetensutveckling?

I Prövningen som utkom i december 1989 distribuerades en enkät om specialistutbildning för kliniska provningsledare. Enkäten har besvarats av 67 personer. Av dessa är 53 positiva till auktorisation, 13 negativa och 1 tveksam.

Bland de som är positiva framhålls starkt yrkesidentitet som främsta skäl för auktorisation. Som främsta skäl mot auktorisation framhålls svårigheter att ge en formell utbildning som passar alla. Samtliga som besvarat enkäten betonar vikten av utbildning inom området kliniska provningar. Av enkätsvaren framkommer också att Apotekarsocieteten kursen om kliniska provningar fyller en viktig funktion för grund- och vidareutbildning av kliniska provningsledare. Styrelsen kommer under våren att besluta om Föreningen skall verka för inrättandet av en formaliserad utbildning som leder till auktorisation för kliniska provningsledare. En utförlig rapport med inkomna synpunkter kommer i ett senare nummer av Prövningen. Insändare mottages tacksamt.

Ur Prövningen april 1990

Höstträff om GCP-arbetet

Seminarie nummer två som följer upp arbetet efter temadagen "Att ifrågasätta GCP-byråkratin är inte att ifrågasätta GCP", gick av stapeln i Göteborg den 3 september. Vårens träff i Stockholm rapporterades i juninumret av Prövningen.

En blåsig och lite grå eftermiddag med åska i luften träffades vi i BASF-huset i centrala Göteborg, där A+ Science hade ordnat lokal och föreningen fixat fika till 77 kunskapstörstande personer. Föredragshållare var Östen Karlsson (AstraZeneca AB, marknadsbolaget, Mölndal), Elisabeth Haglund (AstraZeneca) och Gunnar Danielsson (Läkemedelsverket).

Uppslutningen var mycket god. Samtliga anmälda var närvarande och hälsades välkomna av Helena Lomberg, ordföranden i Sektionen för klinisk provning, som också introducerade varför arbetet hade startats. Föredragen inleddes av Östen Karlsson som redovisade resultatet från arbetsgruppen som arbetat med förslag på nya generiska mallar för vissa dokument. Sex mallar har producerats. De uppfyller alla de regulatoriska krav som ställs, men inga uppgifter som är företagsspecifika eller "bra-att-ha" har godkänts. Mallarna finns att hämta på Apotekarsocieteten hemsida (www.swepharm.se) eller på Lifs hemsida (www.lif.se). Inget lösenord krävs för att få tillgång till mallarna. På Läkemedelsverkets hemsida finns en hänvisning till mallarna, men de är inte och kan inte bli formellt godkända av LV.

Elisabeth Haglund redovisade sedan vad arbetsgruppen för GCP-utbildningen hade kommit fram till när de har utvärderat befintlig GCP-utbildning i Sverige idag och funderat kring förbättringar av densamma. Resultaten kommer att presenteras i detalj i senare nummer av Prövningen, när samtliga seminarier är genomförda.

Sist men inte minst pratade Gunnar Danielsson "Ur en GCP-inspektörs dagbok". Han visade på hur mycket mindre kraven är enligt GCP än vad de flesta företag kräver i sina SOPar. Han talade om riskerna det medför att det som är viktigt drunknar i informationsfloden. Han påtalade vikten av sunt förnuft i all verksamhet och berörde den nya Patientdatalagen som ersätter Patientjournalagen från 1 juli 2008. Som alltid fick Gunnar många frågor och rätade ut en hel del frågetecken. Han avslutade med att tala om att klinisk forskning i Sverige är den bästa i världen tack vare våra lagar och regelsystem. Speciellt är vår lägstnivå den högsta i världen och att "Du är så mycket bättre än du tror".

Frågorna och paneldiskussionen kretsade mycket kring auditfynd och kvalitetsmätning inom kliniska provningar, men även frågor kring säkerheten för våra elektroniska kringssystem (DM, eCRF, IVRS) kom upp och bemöttes. Vi rekommenderar alla att läsa "Frågor och svar" på LVs hemsida (www.mpa.se) regelbundet och framförallt före en audit eller inspektion.

En givande och stimulerande kväll var sedan till ända och vi gav oss hemåt med nytt hopp om att kunna förenkla GCP-arbetet och förbättra kvaliteten i våra kliniska provningar ännu mer.

*Charlotta Smålander,
SCRA, Schering-Plough AB, Göteborg*



Kliniska studier inom medicinsk teknik – Europas perspektiv

Varje industri som genomför ambitiösa satsningar för att dokumentera sina produkter vill naturligtvis att de data som genereras ska vara valida globalt. Inom läkemedelssektorn har man nått långt i det avseendet. I den medicintekniska sektorn inte lika långt. Dessutom skiljer "tänket" kring varför man genomför en prospektiv klinisk studie mellan de båda sektorerna. Den här artikeln ska försöka beskriva hur det ser ut inom den medicintekniska sektorn inom Europa.

Regelverk

Regelverk som styr utformningen av den kliniska dokumentationen finns idag i Europa liksom i USA. Sponsorer använder ISO14155 som styrande dokument och så kallade MEDDEV dokument som riktlinjer för bland annat klassning och kliniska data.

Arbetet med att dokumentera en medicinteknisk produkt prekliniskt och kliniskt vilar i princip på två grundbultar; risk/nyttaanalys och avsedd användning. Båda är producentens ansvar, som då får viss möjlighet att med utformningen av sin produkt delvis styra klassningen. Hur producenten formulerar sin avsedda användning blir då delvis avgörande för dokumentationskraven.

Definitioner

En första fråga blir ju vad som kan anses vara en medicinteknisk produkt. I direktivet för dessa tolkat av Läke-medelsverket står att produkten ska påvisa, förebygga, övervaka, behandla eller lindra en sjukdom. Den kan påvisa, övervaka, behandla, lindra eller kompensera en skada eller ett funktionshinder, undersöka, ändra eller ersätta anatomi eller en fysiologisk process, samt kontrollera befruktning.

Den definition som finns i MEDDEV 2.1/1 från 1994 säger i min egen översättning; "*Medicintekniska produkter definieras som produkter som är avsedda att användas för ett medicinskt ändamål. Det medicinska ändamålet för en produkt definieras av producenten. Producenten bestämmer genom märkning, användarinstruktionen (avsedd användning; egen kommentar) och säljmaterialet produktens specifika medicinska användning*". Definitionerna ger alltså en lång rad mycket olika produkter möjligheten att kallas medicintekniska produkter. Såväl mer fysiska produkter som apparater och implantat, som substanser och material av olika slag, kan falla innanför denna definition.

Klassificering

För Europa gäller att risk/nytta analysen styr den klassificering som produkten får; klass I, IIa, IIb och III. Särskilda krav ställs dessutom på mätande, sterila, implanterade och

aktiva produkter, som tillför kroppen energi i någon form. Dessutom finns direktiv för in-vitro produkter, det vill säga produkter som används för att exempelvis mäta någonting, men som verkar utanför kroppen. Det kan vara en analysutrustning för blodsocker.

Klass I är enklare produkter som producenten själv kan CE-märka efter att ha byggt en enklare dokumentation och anmält produkten till den regulatoriska myndigheten i ett land inom CE-sfären.

För produkter som anses ha en högre risk; klasserna II och III, krävs att man vänder sig till ett Anmält Organ (Notified Body), det vill säga ett företag som är ackrediterat att handha CE-märkningen. Ackrediteringen av det Anmälda Organet görs per klass och är alltså inte generell. Erfarenhet kring typ av produkt är värdefull för producenten, men inget krav.

Klinisk dokumentation

Kravet på prospektiva kliniska studier är specifikt för läkemedelssektorn. Enligt de krav som finns ska producenten generera kliniska data som stöder ansökan om CE-märkning (MEDDEV 2.7.1). Dessa data kan vara såväl retrospektiva som prospektiva som en blandning därav. Retrospektiva data är med andra ord litteraturstudier där man söker stöd i litteraturen för att ens produkt fungerar på ett visst sätt effektmässigt såväl som säkerhetsmässigt. Prospektiva kliniska studier krävs oftare för klass III produkterna, men även här kan litteratordata vara en gott stöd.

Inom den medicintekniska sektorn finns möjlighet att använda en plan för en mindre prospektiv studie som grund för CE-märkningen. Liknande finns inte inom läkemedelssektorn. Den prospektiva kliniska dokumentationen i ansökan om CE-märkning kan bestå av en PMCF; Post Marketing Clinical Follow-up (MEDDEV 2.12/2). Det är vanligen ett enklare protokoll med en mindre CRF som beskriver vilka patienter man tänker använda, hur många och vilka data man tänker fånga och analysera för att beskriva att ens produkt fungerar som avsett. Beteckningen är då lite vilseledande: Post Marketing; man får ju sitt CE-märke på ambitionen att genomföra studien, det vill säga innan marknadsinträdet. Producenten väljer sen själv om man vill sälja produkten och genomföra PMCFen samtidigt eller om man vill genomföra PMCFen först. Data från PMCFen måste alltid levereras in till det Anmälda Organet oavsett utfallet.

Kombinationsprodukter

Ett område som blir alltmer intressant är kombinationsprodukter där det finns en medicinteknisk komponent och en läkemedelssubstans. Dessa produkter kan hamna antingen i läkemedelssektorn eller i medicintekniska sektorn.

Producentens sätt att formulera sin avsedda användning blir avgörande liksom utformningen av produkten. Det handlar om att "lägga tyngdpunkten rätt". Läkemedelsverket skriver på sin hemsida att "Definitionen för medicintekniska produkter liknar i mycket den för läkemedel och det gör att det kan uppstå svårigheter vid gränsdragningen. I huvudsak används produktens verkningsmekanism för att avgöra gränsen, det vill säga om produktens huvudsakliga verkan uppnås genom dess farmakologiska, immunologiska eller metaboliska verkan betraktas produkten som ett läkemedel".

Regulatoriskt är området lite "komplicerat" och få regulatoriska myndigheter har någon större vana vid dessa produkter och samma gäller för de Anmälda Organen. Dessutom blir det alltid den regulatoriska myndigheten, som rådfrågas av det Anmälda Organet om läkemedelssubstansens dokumentation, som är något annorlunda än för en farmaceutisk produkt. Anmälda Organet får självständigt ta hand om den medicintekniska delen. Prospektiva kliniska studier behövs vanligen för dessa produkter.

Studiens godkännanden

Över allt i världen kan man i princip säga att prospektiva kliniska prövningar alltid kräver etisk bedömning innan de startas.

Globalt gäller också att godkännande av regulatorisk myndighet krävs om man ännu inte har sitt godkännande för marknadsinträde, det vill säga CE-märke eller motsvarande godkännande. I Europa krävs att man intygar att man sannolikt uppfyller "Essential requirements", det vill säga att man har data som styrker produktens funktion och säkerhet i tillräcklig omfattning för att kunna ta steget till studier på människa. Intyget lämnas med som en del av dokumentationen som skickas till den regulatoriska myndigheten inför godkännandet av studien.

Notera då att man måste göra sin prospektiva kliniska prövning "innanför" den avsedda användning som blivit godkänd för att inte behöva söka den regulatoriska myndighetens godkännande för studien. Vill man utvärdera om ens produkt kan göra mer än vad som formulerats i den avsedda användningen så är det detsamma som att godkännande för marknadsinträde saknas och att godkännande av regulatorisk myndighet för studien krävs.

Utanför Europa

Vet man med sig att man kommer att behöva data både i Europa och USA, exempelvis, kan det vara värt att göra en genomgång av vad man behöver göra utöver vad ISO14155 kräver. Den kvalitetsstyrning av prospektiva kliniska prövningar som används inom läkemedelssektorn är ICH-GCP. Alla delar av ICH-GCP är inte tillämpliga för medicintekniska produkter, men en "sammansmältning" av ISO14155 och ICH-GCP, så långt möjligt, ger ofta en situation där data kommer att accepteras av fler länder. Ingen liten insats krävs för att nå dit, men det är fullt genomförbart.

Vart är området på väg?

Grupperingen Global Harmonisation Task Force – GHTF, som har en bred geografisk förankring med "tungt" aktörer representerade, försöker skapa harmoniserade dokument kring hur och vilka kliniska data som ska genereras. Ett antal finala dokument börjar komma ut ur gruppens arbete. Mer information finns på www.ghtf.org Den standard som styr de prospektiva kliniska studierna i primärt Europa; ISO 14155, är under omarbetning och förväntas bli final under 2009. Den omröstningen som görs om det utkast som finns; ISO/DIS 14115, avslutas i januari 2009. Går denna version igenom kommer vi att få en klart bättre samstämmighet med GCP.

Vi har fått ett nytt medicinteknisk direktiv som ska vara implementerat i mars 2010. Direktivet har två nya krav som är viktiga för prospektiva kliniska studier; dels måste man motivera varför man inte väljer att göra en prospektiv studie i högre riskklasser och dels kommer klassningen att ändras. Fler produkter kommer att hamna i högre riskklasser, vilket i princip ökar kravet på prospektiva kliniska studier. Dessutom kan omklassningen bli ett problem för producenterna så till vida att om din produkt klassas upp, så är kanske inte ditt Anmälda Organ ackrediterat för den klassningen. Att byta Anmält Organ, det vill säga byta den som bedömer din dokumentation och som du kanske har ett upparbetat samarbete med, är inte enkelt och heller inte utan kostnader.

ICH-GCP, finns där för att kvalitetssäkra kliniska läkemedelsstudier och inget annat. GCP passar den medicintekniska världen ganska dåligt. När då USA gjort GCP till federal lag, så blir problemen tydliga.

Önskemålet är valida data på en global arena. Att vi kunde få samma krav globalt på hur vi genererar data inom medicinteknik är en nåd att stilla bedja om. För att det ska bli verklighet måste de särkrav som finns idag synkroniseras. Bland annat måste GCP och ISO 14155 bli samstämmiga och detta måste reflekteras i federala lagar. Krafter finns som verkar i denna riktning, men vi har idag en bit kvar att vandra innan vi är där.

*Lasse Blychert
ForValue AB*

Elektroniska systems påverkan på kliniska prövningar

Datainsamling i kliniska prövningar är under förändring, e-CRF system blir allt vanligare och samtidigt ökar utbredningen av elektroniska journalsystem. Att använda elektroniska system i kliniska prövningar innebär många fördelar men medför även förpliktelser att förvissa sig om att systemen är säkra. Detta berör även de elektroniska patientjournalssystemen eftersom det är där stora delar av källdata dokumenteras och lagras.

Jag genomförde våren 2007 ett examensarbete, på Pfizer AB, för att studera hur elektroniska system påverkar kliniska prövningar. Bakgrunden till projektet var behovet att identifiera de regler som finns för elektroniska system som används vid kliniska prövningar och studera om de elektroniska journalsystem, som används vid prövningskliniker, uppfyller kraven. Även frågan om hur elektroniska system generellt har påverkat och i framtiden kan komma att påverka kliniska prövningar uppstod.

Ett frågeformulär användes för att identifiera de system som används och för att analysera säkerheten i dem. Frågorna togs huvudsakligen fram efter studier av ICH E6 Good Clinical Practice, Code of Federal Regulations Part 11 samt genom studier av rapporter och dokument från Socialstyrelsen och Datainspektionen.

Tjugott system identifierades bland de 197 kliniker som deltog i undersökningen och säkerheten i dem kan sammanfattas som god. Majoriteten av systemen har de tekniska funktioner som krävs för att uppfylla regelverkskraven men vad som avgör om de är tillförlitliga är hur systemen implementeras på klinikerna. System bedömdes dels utifrån klinikernas svar och dels genom kontakt med leverantörerna.

De flesta system fungerar på liknande sätt. Bland likheterna kan nämnas att systemen har elektroniska signaturer och audit trails, vilket innebär att det går att följa vem som har dokumenterat data samt om ändringar har gjorts. Inloggningen till systemet baseras på två komponenter vilket är användarid och lösenord för alla kliniker utom för en klinik där användarkort i kombination med lösenord används. Majoriteten av klinikerna kan även ta fram listor på användarkonton vilket efterfrågas i ICH-GCP.

De stora skillnaderna mellan systemen är om;

- de är utvecklade för primärvård eller sjukhusvård.
- de har en funktion för "change control".
- de kan fungera som ett övergripande landstingssystem.
- de har olika lösningar för hur audit trailen är uppbyggd.
- de har olika typer av signeringssystem.
- ändringar som görs i journalen syns vid utskrift av en journalkopia.
- de har en funktion för tidsbegränsning av lösenord.

Journalsystemens funktioner och klinikernas sätt att använda systemet bedömdes genom att olika delar av enkäten graderades samt genom ett medelbetyg på hela enkäten. Graderingsnivåerna 1 till 3 användes där 3 innebar god säkerhet och 1 att det fanns stora brister. Vissa frågor som bedömdes extra viktiga ur säkerhetssynpunkt sammanställdes separat för att studera hur många av klinikerna som kunde anses uppfylla dessa.

En separat sammanställning gjordes även av hur väl klinikerna uppfyllde de frågor som var relaterade till regelverkskraven. Sammanställning visade att 15% av klinikerna kunde anses uppfylla dessa krav väl. Majoriteten av klinikerna fick betyg 2 vilket innebar att de flesta av regelverkskraven var uppfyllda men att vissa brister fanns. För 10% av klinikerna sattes betyg 1 vilket innebar stora brister. En viktig reflektion är att väldigt få kliniker uppfyller alla regelverkskrav. Kraven är strikta och det är inte lätt för mindre kliniker att kunna ha de IT resurser som krävs för att uppfylla alla krav!

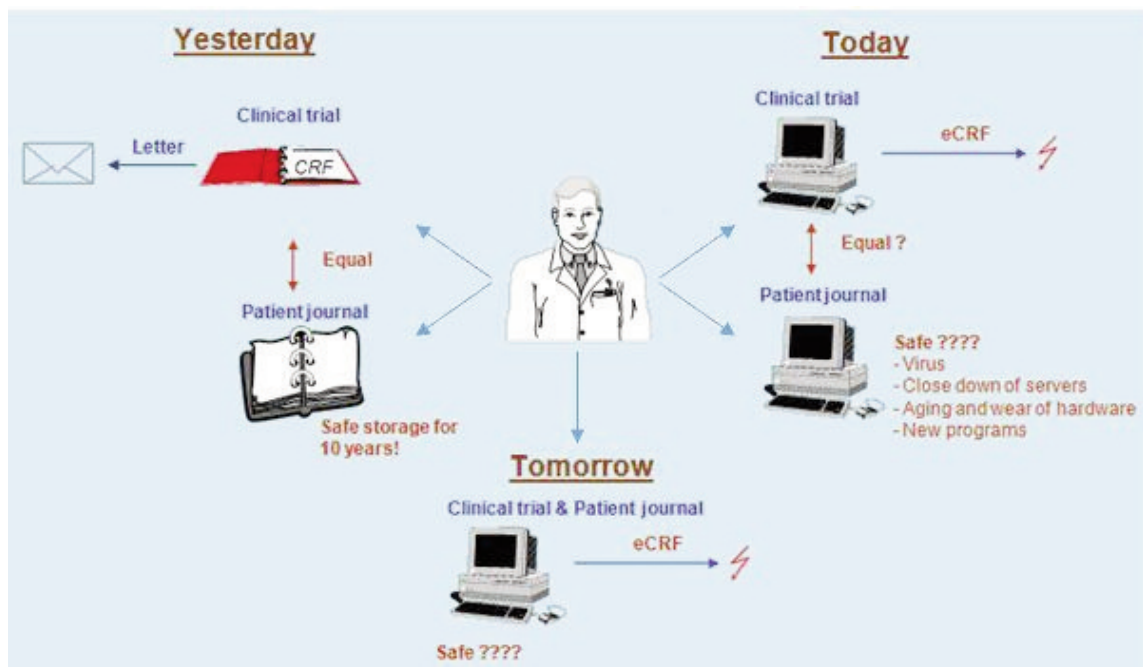
De vanligaste bristerna relaterade till regelverkskrav var;

- brister i att visa om systemet var validerat.
- inte möjligt att visa om användarna var utbildade i systemet
- ej korrekt/säker användning av elektroniska signaturer.
- avsaknad av en procedur för "change control".
- inga regelbundna kontroller över att lösenord inte har används på ett obehörigt sätt.

De vanligaste bristerna som inte är direkt relaterade till regelverkskrav men viktiga ur säkerhetssynpunkt var att;

- riskanalys inte har genomförts.
- brandvägg endast finns installerat i nätverken och inte i de individuella datorerna.
- det inte används inbyggda varningar för osignerade journaler.
- dokumenterad säkerhetsrutin för borttagning av icke-aktuella användare saknades.
- rutiner för kontroll av användarloggen saknades.

En stor del av data som matas in i de elektroniska CRFerna finns redan tillgänglig i elektronisk form i de elektroniska journalerna. Som systemen fungerar idag krävs att data matas in separat i respektive system. Om systemen kunde integreras skulle data kunna hämtas direkt från journalen, det vill säga direkt från källan, vilket skulle reducera den källdataverifiering som i dagsläget görs samt spara tid och kraft för studiepersonalen. Antal frågor (queries) skulle även minimeras och mycket tid och resurser skulle sparas för kliniska prövningar. Utveckling kring detta har initierats och bland annat



genomförde Siemens under sommaren 2006 en lyckad pilotintegrering av ett EDC system (electronic data capture) och ett patientjournalssystem.

Enkätundersökningen visade att flera av landstingen går mot att börja använda ett gemensamt journalssystem i landstinget och antalet leverantörer av journalssystem blir därför färre och färre. Detta kommer att göra att det blir lättare att ha kontroll på de journalssystem som används vilket underlättar för de kliniska provningsprocesserna. En personlig reflektion är att ett enda nationellt system inte är något att eftersträva eftersom konkurrens främjar utveckling men att få ett färre antal olika system som kan kommunicera med varandra vore mycket önskvärt. Det finns många organisationer som arbetar med forskning kring standardisering av data inom sjukvården och några exempel är HL7, open EHR, Baltic eHealth, CEN/TC 251 och SNOMED. Även i Sverige pågår arbete för att göra data tillgänglig över organisationsgränser och en nationell IT-strategi för sjukvården har utvecklats. Strategins huvudsyfte är att skapa en nationell enighet inom vård- och om-

sorgssektorn om hur IT bör användas för att skapa förbättringar för medborgare, vårdpersonal och beslutsfattare.

Då det nu sker mycket förändringar både vad gäller lagstiftning och tekniska funktioner för elektroniska patientjournalssystem är det mycket viktigt att läkemedelsindustrin är aktiv och försöker vara med och påverka utvecklingen. Dels är det viktigt för att vi ska kunna förvissa oss om att källdata för våra studier dokumenteras och lagras på ett tillförlitligt sätt. Samtidigt är det viktigt för att se till att även våra intressen tillgodoses i utvecklingen så att systemen inte bara kommer att kunna samarbeta med varandra utan även med de eCRF system som används i kliniska provningar. Detta skulle innebära att stora resurser kan sparas samtidigt som säkerheten höjs då data kan hämtas direkt från källan. I och med den nya patientdatalagen, som innebär begränsningar i monitorns tillgång till de elektroniska journalerna, borde en integrering av journal- och eCRF systemen nu ses som än mer önskvärt!

Emma Sabelström

Medlemsenkäten våren 2008

Som nog de flesta av er fått meddelande om så genomförde styrelsen för Sektionen för klinisk prövning under våren en medlemsundersökning. Ett frågeformulär skickades ut till samtliga medlemmar per e-mail och brev med, bland annat, frågor rörande arbetsplats, deltagande i kurser och inställning till sektionens aktiviteter. Syftet med denna medlemsenkät var att litet närmare förstå våra medlemmars arbetssituation, de behov av vidareutbildning som finns och huruvida sektionens utbud av kurser och andra aktiviteter på ett adekvat sätt motsvarar de förväntningar som våra medlemmar har. Enkäten kommer att publiceras i sin helhet på sektionens hemsida.

Svaren visade på ett stort kunnande bland våra medlemmar men också ett tydligt engagemang i sektionens aktiviteter. Ett stort tack till alla goda förslag på såväl utbildningsaktiviteter som inslag i Prövningen framöver! Här finns ett stort antal medlemmar som erbjuder sin kunskap för att delta i arbetsgrupper vilket bådär gott för framtida utbildningsaktiviteter!

Resultat

Cirka 40 procent av våra medlemmar svarade på enkäten. Arbetsplatsfördelningen bland dessa ser ut enligt följande;

Vilken typ av arbetsplats arbetar du på?

Svarsalternativ	Antal	%
Läkemedelsindustri	241	46
Medicinteknisk industri	20	4
Biotech industry	16	3
CRO	122	23
Hälso- och sjukvård	57	11
Apotek	20	4
Universitet	14	3
Läkemedelsverket	8	2
EPN	0	0
Prövningscentra	12	2
Annat, Ange var	19	4
Inget svar	8	NA
Totalt	537	

utöver de föreslagna alternativen anmälde sig ett antal medlemmar som egenföretagar.

Det stora flertalet arbetar, som väntat, i Stockholm-Uppsala-regionen, drygt 60 procent av de svarande. Majoriteten arbetar med fas II och III-prövningar, men det framkom också tydligt av svaren att många arbetar inte begränsas av denna typ av indelning.

Ett antal frågor var kopplade till medlemskap och aktiviteter i sektionen. De flesta av de svarande har varit medlemmar i sektionen mellan tre och tio+ år. På frågan om sektionens utbildningsaktiviteter är anpassade till de behov som finns, svarar medlemmarna följande:

Vad anser du om innehållet i de kurser/temadagar inom området kliniska prövningar som Sektionen för klinisk prövning/Läkemedelsakademien arrangerar?

Svarsalternativ	Antal	%
Mycket värdefulla för mitt arbete	102	19
Värdefullt för mitt arbete	262	50
Ganska bra	94	18
Mindre bra	7	1
Ingen nytta alls för mitt arbete	10	2
Vet ej/kände ej till dessa dagar	50	10
Inget svar	12	NA
Totalt	537	

I relation till detta framkom synpunkter på innehåll, kostnader och lokalisering. Kurserna uppfattas som relativt dyra och deltagande begränsas ytterligare av att aktiviteter oftast genomförs i Mälardalen. Många efterlyser kurser på mer avancerad nivå, men också ämnen som angränsar till läkemedelsprövningar såsom safety, medicinteknik och icke-interventionsstudier. Svaren på frågan kring vilka teman som medlemmarna kan tänkas sakna i utbildningsutbudet, bekräftar detta. Dessutom önskas mer av kliniska prövningar i ett globalt perspektiv.

Tidningen Prövningen fick gott betyg men också en hel del bra förslag på förnyelse och förbättringar. Medlemmarna önskar mer av nyheter om kliniska prövningar, lagar och regler men också mer information kring folk i branschen.

Sammanfattningsvis kommer enkätsvaren att utgöra en mycket bra grund för planering av sektionens aktiviteter framöver. Även om svarsunderlaget inte är fullständigt, så finns här mycket synpunkter och förslag att ta fasta på för att förbättra såväl aktivitetsutbud som Prövningens innehåll. Styrelsen har en del "hemläxor" att göra och kommer därefter säkerligen att sammankalla förstärkta arbetsgrupper!

Nordiska systerföreningar till Sektionen för klinisk prövning

I januari 2009 kommer en konferens om hur kliniska prövningar bedrivs i de nordiska länderna att hållas. Konferensen anordnas i samarbete med sektionen



och de nordiska systerföreningarna. I förra numret av *Prövningen* fick vi ta del av arbetet i den norska föreningen och här en kort presentation av den finska motsvarigheten.

Läkemedelsindustrin rf (Pharma Industry Finland, PIF, www.pif.fi) är en intresseförening för den forskningsbaserade industrin i Finland. Vi har 62 medlemsföretag som representerar internationella läkemedelsföretag, som främst marknadsför originalpreparat men också generika, forskningsintensiva bioföretag och CRO-företag. Av våra medlemsföretag är 35 involverade i kliniska prövningar. Utbildning för läkemedelsindustrins behov organiseras av vårt dotterbolag Läkemedelsinformationscentralen Ab (finsk hemsida www.laaketietokeskus.fi). I planeringen deltar även våra medlemsföretag. Utbildningen, som oftast är på finska, är öppen för alla aktörer.

Clinical Trials in the Nordic Countries a conference in cooperation

27-28 January 2009
Stockholm-Arlanda, Sweden

The aim of the two-day conference is to clarify country specific requirements and strengthen cooperation between professionals conducting clinical trials in the Nordic countries.

Who should attend?

Those professionals who conduct and/or coordinate clinical trials over the Nordic Borders and want a broader understanding of the clinical trial requirements in these specific areas.

Speakers

Regulatory authority representatives and key actors in the field with an advanced knowledge of conducting trials in their respective countries.

Information

www.lakemedelsakademin.se/CTNC

www.lakemedelsakademin.se

LÄKEMEDELKONGRESSEN 2008
Läkemedel - nya möjligheter i en värld som förändras

City Conference Centre Stockholm 10-12 november

LÄKEMEDELSAKADEMIN
SWEDISH ACADEMY OF
PHARMACEUTICAL SCIENCES

Välkommen till årets Läkemedelskongress!

Programmet till årets Läkemedelskongress med temat – ”Läkemedel – nya möjligheter i en värld som förändras” börjar ta form! I år kommer vi att få uppleva en kongress fylld av framtidsanda och nya utmaningar inom läkemedelsområdet. Vi går mot en spännande framtid inom branschen!

Exempel på programpunkter:

- **Högskole- och forskningsminister Lars Leijonborg**
Vem skall styra forskningen?
- **Gemensamt sektionsprogram**
Antikroppar som läkemedel – från idé till färdig produkt
- **Framtidens kompetensbehov inom läkemedelsområdet:**
ur läkemedelsindustrins perspektiv
ur Apotekets perspektiv
ur kommunerna och landstingens (SKL:s) perspektiv
ur universitetets perspektiv
- **Författare Mia Törnblom**
Hur vårdar du dig själv?
- **Workshop – Hälsa som livsstil**
Apoteket AB och Sektionen för öppenvårdsfarmaci

Mer information och aktuellt program finns alltid på
www.lakemedelskongressen.se

Besök vår hemsida!



Frågor och Svar

Fråga: Kan en monitor genomföra källdatakontroll i en klinisk prövning genom elektronisk direktåtkomst av patientjournalen?

I samband med att landstingen den senaste tiden övergått till elektroniska patientjournaler har lagen tolkats olika från landsting till landsting och från klinik till klinik vad gäller monitorns möjlighet eller rättighet att genomföra källdatagranskning via direkt inloggning med eget lösenord till det elektroniska systemet. I samband med införandet av den nya patientdatalagen (SFS 2008:355) efterfrågade Läkemedelsverket Datainspektionens (DI) inställning till denna fråga. Datainspektionens fullständiga svar kan läsas på Läkemedelsverkets hemsida under "Vanliga frågor och svar om GCP".

Enkelt uttryckt kan konstateras att DI inte ser att det är möjligt inom nuvarande regelverk att ge monitorn tillgång till elektroniska journalsystem via direkt inloggning. Huvudskälet till avslaget ligger i att de nuvarande journalsystemen är öppna och genom att ge monitorn ett eget lösenord har monitorn teoretiskt tillgång till alla patientjournaler inom systemet. Om det elektroniska journalsystemet kan begränsa tillgången för monitorn till enbart de aktuella patienterna i en specifik studie så skulle det dock vara möjligt. I dagens läge så uppfyller dock inget journalsystem, som används inom landstingen detta krav.

DI anser därmed att monitorns tillgång till journalen skall ske på annat sätt än direktåtkomst och det är att märka att det gäller även för akademiska studier, där monitorn ibland kan vara anställd inom landstinget. De nämner också i sitt svar att annat elektroniskt utlämnande kan vara acceptabelt, men Läkemedelsverket vill påpeka att det inte är förenligt med sekretessen inom en klinisk prövning att monitor eller annan sponsorrepresentant är i besittning av identifierbart patientmaterial utanför kliniken. Detta innebär i praktiken att källdatagranskning skall ske på kliniken genom att provningsplatsen, på sedvanligt sätt, skriver ut relevant journalanteckning till monitorn, att dessa utskrifter sparas på kliniken under studiens genomförande och att de destrueras efter studiens slut. Monitorn bör också vid någon tidpunkt under studien tillsammans med provningspersonal försäkra sig om att alla relevanta journalanteckningar har ställts till monitorns förfogande.

Fråga: Får en BMA ansvara för läkemedelshandlingen i en klinisk prövning?

Enligt Socialstyrelsen skall Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2000:1) om läkemedelshandling i hälso- och sjukvården tillämpas för läkemedelshandling vid klinisk

prövning. Det betyder bland annat att samma regler gäller för ordination, iordningställande och administrering av läkemedel samt för dokumentation i patientens journal, som i hälso- och sjukvården i övrigt.

I 1 kap. 5 § SOSFS 2000:1 framgår angående biomedicinska analytiker att de är behöriga att fullgöra uppgifter inom läkemedelshandling inom sitt eget verksamhetsområde. För en biomedicinsk analytiker är verksamhetsområdet diagnostik. Således gäller BMA:s behörighet diagnostiska läkemedel och sådana andra läkemedel som direkt behövs för att kunna genomföra en viss undersökning.

Att iordningställa och administrera provningsläkemedel i samband med läkemedelsstudier tillhör inte en biomedicinsk analytikers verksamhetsområde, och en BMA har således inte någon behörighet för denna uppgift. En sjuksköterska eller läkare har denna behörighet.

Fråga: Får en undersköterska ansvara för läkemedelshandlingen i en klinisk prövning?

Enligt Socialstyrelsen kan en undersköterska aldrig "ansvara för läkemedelshandlingen" vare sig vid kliniska prövningar eller i andra sammanhang.

Efter delegering kan en undersköterska som tjänstgör inom öppenvårdsverksamhet dock ha möjlighet att iordningställa och administrera ordinerat läkemedel för en patient. För bestämmelser om delegering, se SOSFS 1997:14 samt 4 kap. SOSFS 2001:17. (Författningarna kan hämtas från Socialstyrelsens webbplats). För delegering krävs att den som mottar en delegation har reell kompetens för uppgiften. Den som delegerar uppgiften ska ha både formell och reell kompetens för uppgiften, det vill säga vara leg sjuksköterska eller läkare med kunskap om läkemedelshandling och insikt i författningarnas krav på en säker läkemedelshandling. Delegationsbeslutet ska vara skriftligt.

Verksamhetschefen ska godkänna att delegering får förekomma. Rutiner för hur undersköterskan ska dokumentera administrationen av läkemedel ska finnas. En undersköterska som har delegering för vissa arbetsuppgifter inom läkemedelshandling får inte ha tillgång till ett läkemedelsförråd där andra läkemedel förvaras än det som delegeringen gäller, eftersom han/hon inte är behörig att handha andra läkemedel.

Förtydligande från Läkemedelsverket

Med anledning av följdfrågor och kommentarer från flera medlemmar angående frågan om årsrapport och distribution till provare i Prövningen Juni 2008, kommer här ett förtydligande.

Fråga: Ska den årlig säkerhetsrapport som skickas till Läkemedelsverket och berörd etikprövningsnämnd även distribueras till samtliga prövare?

Ja, prövaren ska ha den årliga säkerhetsrapporten, enligt Läkemedelsverket.

Om rapporten är mycket omfattande, flera hundra sidor, behöver man inte skicka fullständig rapport utan snarare en sammanfattning/ "summary" till prövaren. Detta med anledning av att viktig säkerhetsdata i årsrapporten ändå kommer att leda till en uppdatering av Investigator Brochure (IB), som prövaren alltid tar del av.

I vissa prövningar får ansvarig prövare flera SUSAR i veckan på en produkt och i bästa fall signeras dessa av ansvarig prövare, men oftast läggs de bara i en hög eller sorteras in i av monitor prövarpärmen. I andra fall skickar sponsor ut "line listings" på SUSARs var tredje månad. Här kan naturligtvis tidsaspekten diskuteras eftersom regelverket säger "promptly", men man måste också vara realistisk ibland beroende på vilket läkemedel man studerar.

Genom att skicka ut den årliga sammanställningen får prövaren en lättöversiktlig sammanställning angående den säkerhetsinformation som framkommit under året, något som efterfrågas av många prövare.

Det viktigaste är naturligtvis att ansvarig prövare får information om produkten, eftersom det i slutändan är deras ansvar att behandla patienten. Om IB och årsrapporten kommer samtidigt räcker det naturligtvis med den ena, men ofta tar det ganska lång tid att skriva och skicka ut en IB att information i årsrapporten ibland är mer aktuell.

Lagstiftning

Directive 2001/20/EG Article 17 och ICH GCP 5.17. 3

The sponsor should submit to the regulatory authority all safety updates and periodic reports, as required by applicable regulatory requirement. (= annual safety report)

ICH GCP 8.3.17

Notification by Sponsor and/or investigator where applicable to regulatory authority and IEC of unexpected serious adverse drug reactions and of other safety information. (=SUSAR)

ICH GCP 5.16 2

The sponsor should promptly notify all concerned investigator and the regulatory authority of finding that could affect adversely the safety of subjects, impact the conduct of the trial, or alter the IEC approval/favourable opinion to continue the trial.

ICH GCP 8.3.18

Notification by sponsor to investigators of safety information.

ICH GCP 8.3.19

Interim or annual reports to IRB/IEC and authority/ies)

Svaren till samtliga frågor i detta nummer har lämnats av företrädare för Läkemedelsverket.

Välkommen att skicka in din fråga till Eva Adås, som är ansvarig för frågespalten, under adress: eva.adas@pfizer.com

Till detta nummer har det kommit många frågor och några blir inte publicerade förrän nästa nummer av Prövningen.

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

Kalendariet



NOVEMBER

5-6 november, Sigtuna

Kliniska prövningar ur regulatoriskt perspektiv – praktiska tips och tillämpningar

18-19 november, Bro

Orienterande kurs i klinisk läkemedelsprövning

25 november, Göteborg

Försäkringar vid kliniska läkemedelsprövningar Tema-eftermiddag

DECEMBER

9-11 december

GCP i det kliniska prövningsarbetet

JANUARI 2009

27-28 januari, Stockholm-Arlanda

Clinical Trials in the Nordic Countries – conference in cooperation

FEBRUARI

3-4 februari, Gnesta

Avtal och kontrakt i kliniska prövningar

3-6 februari, Sigtuna

Grundkurs i klinisk läkemedelsprövning

Fler kurser inom klinisk prövning hittar du på www.lakemedelsakademin.se/klp

**B Porto
betalt**

Sektionen för klinisk prövning
Apotekarsocieteten
Box 1136
111 81 Stockholm
