

Prövningen

Informationsblad från Föreningen för Klinisk Prövning



I detta nummer bl.a.:

- Ordföranden har ordet
- Infodag för medicinjournalister
- Vad skall stå i patientjournalen
- Från Fas I till Proof of concept
- Frågor och svar

Dec 2002



Ordföranden har ordet

Novembermörkret kryper nära. Det som lyser upp tillvaron för en skåning vid den här årstiden är Mårtens afton med svartsoppa och krås, stekt gås följt av skånsk äpplekaka med vaniljsås. Efter det orkar man inte ens fundera på klinisk prövning. Det är nästan en "prövning" i sig att orka en sådan måltid.

I förra numret skrev jag att nya och spännande saker händer i vår prövningsvärld hela tiden. Ett sådant fenomen är de kliniska forskningscentra som etableras på olika orter. När jag tänker efter har det under den senaste två till treårsperioden startats kliniska forskningscentra med olika framtoning på flera av landets sjukhus och universitetsinstitutioner. Det är CRC, BCRC, KPE, KFE, RSKC osv. Hur kommer detta sig och vad har de för funktion?

Det förs en diskussion om att vår forskning ska vara av högsta kvalitet och skapa förutsättningar för att vara i frontlinjen avseende utvecklingen av ny diagnostik och behandling. Har vi inte haft kvalitet fram tills nu eller vad är det som har hänt? Det får väl sägas igen att det har blivit svårare och svårare att bedriva forskning parallellt med klinisk sjukvård. Det finns inget luft i systemet för att forska parallellt och det behövs mer "kringresurser" för att uppfylla de kvalitets- och tidskrav som

ställs idag. Ett nära samarbete med den prekliniska forskningen är också nödvändigt. En faktor som påverkar möjligheten att inkludera patienter i studier är de kortare vårdtiderna i slutenvården. Det finns inte utrymme att låta en patient ligga kvar en eller två dagar extra för att studien så kräver. Patienten vill kanske inte heller stanna kvar på sjukhuset en extra dag p.g.a. en studie.

För att möjliggöra att patientnära klinisk forskning även framöver skall kunna bedrivas parallellt med sjukvård och preklinisk forskning har flera förändringar införts under de senaste åren, däribland uppbyggnaden av kliniska forskningscentra. Institutioner och kliniker inom olika verksamhetsområden har kommit fram till att det behövs en komplett organisation med medarbetare, lokalresurser, utrustning och kompetens för att klara kraven. Därför har kliniska forskningscentra med olika inriktning skapats, där det finns forskare, sjuksköterskor och andra medarbetare med intresse och kompetens för att genomföra kliniska forskningsprojekt. Vissa är specialitet-specifika. De genomför forskningsprojekt inom ett specifikt medicinskt område. Andra är övergripande. Hos dem kan olika kliniker och verksamheter abonnera på de resurser, som behövs för ett enskilt forskningsprojekt. Ytterligare andra åtager sig att rekrytera kompetenta forskare/prövare för forskningsprojekt, tar hand om organisation och avtal eller fungerar som en stödfunktion för de delar i ett forskningsprojekt som man som enskild forskare ej har tillgång till. Det kan vara hjälp med biostatistik, studiedesign, monitorering,



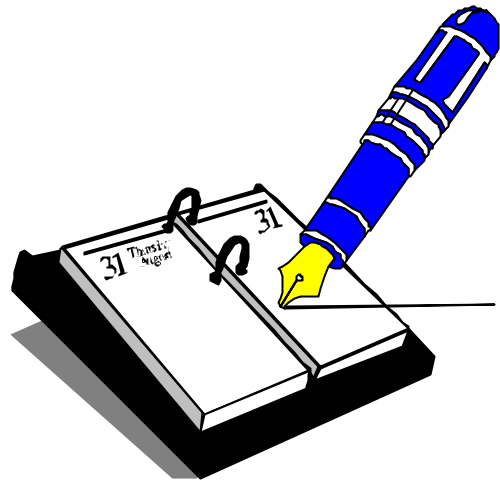
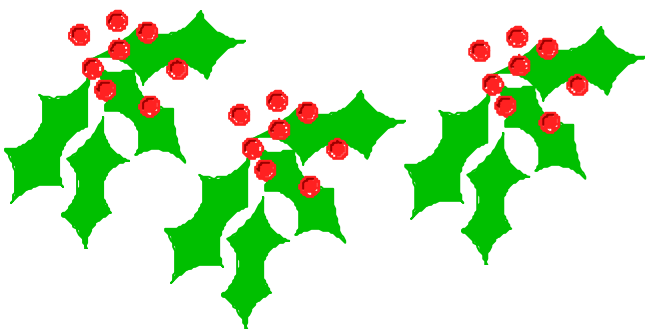
design av databas för bearbetning av studieresultat eller kanske rådgivning i enskilda frågor.

Fyller dessa forskningscentra sin funktion? Den frågan är ännu svår att svara på, det får framtiden utvisa. Blir det bra kvalitet då? De personer som engagerar sig i uppbyggnaden av dessa forskningscentra är personer som har ett stort intresse för den här typen av verksamhet och en stor kompetens inom området. De har förmodligen också tidigare erfarenhet av vilka delar som inte fungerar och förstår att nya organisationer behövs för att tillgodose kraven på genomförande av forskningsprojekt.

Utmaningarna finns här. Låt oss arbeta tillsammans med dem.

Er ordförande

Solveig Wennerholm



Kalendarium

Temadag för forskningsteamet 3 mars 2003,
Läkarsällskapet, Stockholm

**Monitoreringskurs för forskningssjuk-
sköterskor, BMA m.fl. 25-26 mars 2003,**
Lejondals slott, Bro

**Praktiska aspekter på design och analys av
kliniska prövningar 13-14 maj, Johannesbergs
slott, Rimbo**

Electronic records/ Electronic signatures
Våren 2003 (datum ej fastställt), Stockholm

**Det nya EU-direktivet –samarrangemang med
Sektionen för Regulatory Affairs 6 maj 2003,**
Stockholm

**Rättigheter och skyldigheter vid kliniska
prövningar - temadag för centrumchefer,
verksamhetschefer, prefekter och professorer**
Våren 2003, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

Mer information hittar du på
www.swepharm.se





Från klinisk prövning till ”mirakelmedicin”

Vad omfattar en klinisk prövning? Vad är skillnaden mellan en s.k. marknadsföringsstudie och en kliniskt relevant studie? Vad står i fokus för läkemedelsföretaget när en prövning inleds? Dessa och en mängd andra frågor sökte Föreningen för klinisk prövning utreda under ett halvdagsseminarium för medicinjournalister.

Ett tjugotal journalister från, bland andra, Göteborgsposten, Expressen, Läkartidningen, Länstidningen i Södertälje, Fass.se, SBUs informationsavdelning och Cancerfonden mötte upp för att lyssna till vad namnkunniga representanter från läkemedelsindustri, myndigheter, etikkommittéer och sjukvård hade att berätta om kliniska prövningar. Som motvikt sökte Hasse Karlsson, frilansjournalist, förmedla de avvägningar journalisten har att göra när denne ställs inför nya data. Diskussionen var långt ifrån avslutad när lunchbuffén var uppäten.

Carola Lemne, Danderyds sjukhus, Stockholm, öppnade med en översikt av läkemedelsutveckling fram till registrering av läkemedel och slog an tonen av informell dialog som präglade seminariet. I en genomgång av de olika faserna i utvecklingen pekade hon på de ställningstaganden som är nödvändiga för att tillgodose dels företagsstrategier (t.ex. patentskydd för att ta igen FoU-kostnader, samtidig registrering i flera länder), myndighetskrav, etik och, i främsta rummet, patientens säkerhet. Viktigt att komma ihåg är att man egentligen inte har full kännedom om ett läkemedels effekt och säkerhet förrän efter fas III, då möjligheter att

upptäcka mer sällsynta biverkningar finns. Som en liten utmaning till församlingen påpekade Carola att tidningarna gärna slår upp rubriker om ”mirakelmediciner” innan man har alla fakta på hand. Statistiken visar att endast 1-1,5 substans av 10 som går in i klinik faktiskt når marknaden.

Birgitta Pettersson, LäkeMedelsverket fortsatte med att ge myndigheternas syn på läkemedelsprövningar. Birgitta gav oss litet siffror på antalet studieansökningar, godkännande och i vilka fall kompletterande uppgifter krävs: 500 ansökningar godkänns per år, varav 50% är fas III. Mindre än 5% avslås, framförallt p.g.a. att patientens säkerhet inte kan garanteras, patientgruppen är fel vald eller att läkemedlet inte kan svara upp till GMP. Däremot begärs kompletterande uppgifter i många fall, i långt större utsträckning för de akademiskt sponsrade studierna än de industrisponsrade.

Läkemedelsverkets funktion att även kunna avbryta studier illustrerades av en aktuell händelse: Från franska myndigheter kom i början av oktober ett pressmeddelande angående allvarliga biverkningar, t.o.m. dödsfall vid användande av s.k. retrovirala vektorer. Birgitta gick igenom processen på verket som ledde till att de tre prövningar med dessa vektorer som pågick i Sverige vid tillfället avbröts. De församlade journalisterna uttryckte stor förvåning över att LäkeMedelsverket hade fått information om händelsen i första hand via media. Frågorna rörde sedan konsekvenserna av en stoppad prövning. De patienter som blir hjälpta, har de möjlighet att påverka huruvida studien få fortsätta. Hur kan de i annat fall få fortsatt behandling?



Engagemanget var stort när *Peter Höglund, Forskningsetikommittén, Lund* diskuterade forskningsetik (försökspersonernas säkerhet och integritet) och forskareetik, d.v.s. forskarens trovärdighet. På tal om bedömningen av vetenskaplig relevans, debatterades förutsättningarna för godkännande av en studie. Flera journalister efterlyste att etikkommittéerna i termen "relevans" även borde innefatta behovet av ett läkemedel. Det finns uppenbarligen plats även för den hundraförsta blodtrycksmedicinen medan läkemedel mot vissa parasiter i tredje världen är en bristvara. I Sverige gör såväl etikkommittéerna som LäkeMedelsverket sin bedömning på grunder av vetenskaplig relevans och patientsäkerhet. I Norge däremot, som någon påpekade, har myndigheterna ett tillägg i sin bedömning som gäller själva behovet av ett nytt läkemedel. På temat forskareetik undrade publiken hur etikkommittéerna ställer sig till forskarnas tillhörighet och egenintressen. Ett aktuellt ämne i dagspressen har ju t.ex. varit att forskare som är knutna till företag får "bättre resultat". Flera av journalisterna ansåg att det är svårt att få objektiva utvärderingar av resultat då många forskare bedöms som mer eller mindre köpta. Utifrån sett har det förstås skett stora förändringar sen 70-talet. Från att det närmast varit fult om en forskare tjänade en enda slant på sin forskning är det idag mycket vanligt att söka patent för sina upptäckter.

Sjukvårdspersonalen kom därefter med att ge en inblick i den mer praktiska delen. *Hans Simonsson, Akademiska sjukhuset, Uppsala* beskrev den kliniska prövningen som en nödvändighet för att föra kunskapen, om såväl ett specifikt läkemedel som det medicinska fältet i stort, framåt. Där samarbetar prövaren med läkemedelsindustrin, LäkeMedelsverket,

forskningsetikommittén och media. Som exempel på positiva erfarenheter av media, nämnde Hans hur snabbt benmärgstransplantationer en gång i tiden blev godkända av myndigheterna efter ett inslag i Expressen om en behövande patient.

Angående samarbetet med läkemedelsindustrin kom diskussionen in på de finansiella aspekterna. Frågan var huruvida det går att köpa in sig med sina studier på svenska sjukhus. Enligt Hans mening bidrar visserligen läkemedelsföretagen med ekonomin, men det är kunskapen som är drivkraften. Den absoluta majoriteten av studier genomförs i vetenskapligt syfte medan kanske någon procent utgör s.k. marknadsföringsstudier. Journalisterna ifrågasatte det etiska försvarbara i dessa studier och Hans kunde bara hålla med. Samtidigt påpekade de församlade att det för dem är svårt att avgöra vad som faktiskt är en marknadsföringsstudie.

Solveig Wennerholm, Region Skånes kompetenscentrum för kliniska studier, Lund beskrev forskningssjuksköterskans och ansvar i den kliniska prövningen, vilken utbildning de har och deras centrala roll som patientens kontaktperson på kliniken. En journalist frågade i vilken utsträckning patienten kan tänkas påverkas av vad som skrivs i media om ett aktuellt läkemedel. Både Solveig och Hans märker förstås att patienterna numera genom Internet är mycket välinformerade om sin sjukdom och olika behandlingsalternativ. Uppfattningen är dock att patienterna visst kan vara oroliga om en dålig nyhet slås upp men att de glömmer fort. Däremot är prövarna många gånger bekymrade för vad patienterna tror om läkemedlet i fråga.

Helena Lomberg, Bayer, gick igenom läkemedelsföretagets ansvar i en klinisk prövning. Vid det laget började det vara knappt om tiden och det fick bli en hastig genomgång av detta omfattande ämne. En liten stunds diskussion ägnades åt studieprotokollet och huruvida det är lättillgänglig information. I princip ska protokollet vara en offentlig handling men i praktiken sekretessbeläggs det ofta av affärsskäl. Hasse Karlsson berättade om ett tillfälle när han sökt information om ett läkemedels godkännande i annat land och detta klassificerats som "störning av relationer med främmande makt". Det komplicerar naturligtvis situationen för en journalist som t.ex. skulle vilja undersöka syftet med en studie.

På temat mediala vinklingar av kliniska prövningar talade *Richard Lindgren, Organon*. Han menade att göra reklam och sälja in är en självklar del av alla parters vardag. Läkemedelsföretaget vill förstås sälja sina produkter, där bästa reklamen otvetydigt är en artikel i en välrenommerad tidsskrift. Naturligtvis använder sig företaget också av mer traditionell typ av reklam. Richard påpekade dock att för all läkemedelsreklam finns en speciell granskningsnämnd. Prövaren, å sin sida, är beroende av anslag och måste därför sälja in sina forskningsprojekt. Till sist är tidningen förstås i behov av att sälja nyheter. Vad som sen gör nyheter kan diskuteras. I en artikel från BMJ som delades ut hade en genomgång av vilka medicinska nyheter dagstidningar anser ha nyhetsvärde gjorts. Rapporter från randomiserade studier var klart underrepresenterade medan dåliga nyheter från fallstudier favoriserades.

Hans Karlsson, frilansjournalist, var sist på plan för att tala om journalistens situation i kontakten med forskaren och forskningsresultaten. Enligt hans mening är journalistens roll att "kritiskt granska information kring kliniska prövningar, samt förmedla adekvata uppgifter och åsikter till läsare, lyssnare och tittare". Detta är dock enklare sagt än gjort. Till att börja med har journalistens ett visst "försprång" att ta igen. När en viktig händelse ska annonseras har läkemedelsföretagen och den involverade PR-byrån kunnat förbereda sig, kanske under flera år, på att hantera den. Journalisten kommer helt färsk och har på sin höjd ett par dagar på sig att behandla nyheten. I det läget ska denne balansera nyhetens vetenskapliga och kliniska relevans mot kravet på att leverera en nyhet. Hasse påpekade att data som presenteras på kongresser inte alltid är granskade och höll med om att journalister många gånger inte är tränade i att kritiskt granska experters uttalanden. Tidspressen blir en begränsande faktor. Journalisten kan inte vänta på att resultaten sammanställs, granskas av forskningskollegor och publiceras i en tidsskrift, vilket höjer "sanningsvärdet" men kanske diskvalificerar händelsen som nyhet.





Hasse, och flera i publiken med honom, ifrågasatte att det är så många fler positiva än negativa studier publicerade. För att undvika publiceringsbias borde forskaren skriva kontrakt med tidskriften redan på protokollstadiet. Därmed försäkras man sig om att studieresultat publiceras oavsett om de är lyckade eller inte. Peter Höglund framhöll dock att det inte behöver vara fråga om något medvetet undanhållande av negativa resultat; i allmänhet är tidskrifterna helt enkelt mer benägna att ta in positiva studier.

Slutligen var Hasses tips till sina kollegor bl.a. att förhålla sig kritiska: "de flesta nya läkemedel är inte bättre än existerande när de godkänns".

Att rapportera forskningsnyheter blir med nödvändighet komplext. Forskning är absolut och bekräftelse av data kräver både tid och exakthet. En nyhet ställer däremot krav på snabbhet och ett engagerande innehåll. Därför är det avgörande att journalisten har god kännedom om och förståelse för de processer som leder fram till medicinska forskningsresultat när han gör sitt urval. Detta seminarium var ett lovligt försök att förstå respektive parts förutsättningar och mål och förhoppningsvis har även en del förutfattade meningar naggats i kanten.

Marie Aldén Raboison

LÄNKTIPS

Från en av våra läsare har vi fått tips om följande länk, som innehåller att flertal olika register bl.a. ICD 10.

<http://www.internetmedicin.se/icd/>

Ni glömmer väl inte bort att också ta en titt på Apotekarsocietetens hemsida

www.swepharm.se





Till diplomeringsprovet i december hade 8 personer anmält sig, sex från industrin och två från sjukvården.

Nästa provtillfälle är den 4-5 juni 2003. Ansökan till detta skall skickas in den 15 april.

Information och ansökningshandlingar för den typ av diplomering som passar dig kan du hitta på www.swepharm.se eller rekvirera via e-post från inger.fagerhall@swepharm.se, fax 08-20 55 11 eller tel 08-723 50 87.



Fem glada diplomander hyllades vid Föreningens årsmöte.

Vilka uppgifter behövs i patientjournalen vid en klinisk läkemedelsprövning?

Både hög patientsäkerhet och god tillförlitlighet av data är krav vid genomförandet av kliniska läkemedelsprövningar. För att uppnå detta måste patientdata dokumenteras på lämpligt sätt. Detta sker dels i de för studien specifika "Case Report Forms" – CRF, men förstås också i patientens egen journal. Det har framkommit att det emellanåt är oklart vad som skall dokumenteras i patientjournalen. Det är därför vi med denna korta artikel vill aktualisera frågan, såväl ur klinikerns synvinkel som från myndighetens sida.

Det finns ett regelverk som styr hur vård och behandling av patienter skall dokumenteras (se referenser sid. 9). Det gäller patientens hälsotillstånd, sjukdom och status vid hälsokontroll. Vid vård och behandling som sker inom ramen för medicinsk forskning är patienter och friska försökspersoner att jämföras i detta avseende. Journal skall upprättas separat för varje patient i samband med vård, undersökning och behandling och skall innehålla uppgifter om patientens hälsa, tillstånd och vårdåtgärder.

Syftet med att föra en patientjournal är detsamma vid klinisk läkemedelsprövning som vid rutinsjukvård. Journalen skall vara ett stöd för dem som ansvarar för vården samt en informationskälla för patienten, ett instrument i kvalitetsarbetet och dessutom



utgöra ett underlag för åtgärder. Den är även ett underlag vid tillsyn och i legala sammanhang samt en mycket väsentlig dokumentationskälla vid forskning bland annat klinisk läkemedelsprövning. Kort sagt, den är klinikerns viktigaste arbetsverktyg.

Personal med legitimation eller särskilt förordnande inom hälso- och sjukvård har skyldighet att föra journal. Även viss personal utan legitimation som utför vissa arbetsuppgifter, exempelvis psykolog, arbetsterapeut och kurator har denna skyldighet.

Journalen skall innehålla de uppgifter som behövs för en god och säker vård av patienten. Anteckningarna skall därför skrivas på svenska, vara tydligt utformade och signerade. Till nödvändiga uppgifter hör bland annat identitet, väsentliga uppgifter om bakgrund för vården, diagnos och anledning till mera betydande åtgärder samt väsentliga uppgifter om vidtagna och planerade åtgärder. När journal-anteckningarna förs, är det viktigt att alltid respektera patientens integritet.

En uppgift som har förts in i journalen får ej utplånas eller göras oläslig. Om en uppgift måste korrigeras skall det framgå vem som gjort korrigeringen och när. Handlingarna skall hanteras och förvaras så att obehöriga ej kan få tillgång till dem och skall arkiveras i minst 3 år. Eftersom det är kravet på den längsta arkiveringstiden som är den viktigaste och handlingarna i en klinisk läkemedelsprövning skall sparas i minst 15 år måste detta tas med i beräkningen vid uppläggnings av data.

Vad ska stå specifikt med anledning av prövningen?

Det skall framgå att patienten har informerats om, samtyckt till och deltar i en klinisk läkemedelsprövning. Det skall även anges vad prövningen innebär i form av behandling, läkemedel, läkemedelsdoser och tider liksom vidtagna och planerade undersökningar av betydelse samt vad utförda undersökningar visat. Det är ej tillräckligt att skriva att patienten ingår i en studie och sedan endast hänvisa till ett protokoll eller CRF. Av säkerhetsskäl skall det när patienten inkluderas alltid framgå vem som är ansvarig prövare och till vem (ansvarig prövare) sjukvårdspersonalen kan vända sig i händelse av problem.

I den patientidentifikationslista som skall finnas i alla studier skall patientens fulla identitet och det kodnummer som patienten fått i prövningen framgå. Av både säkerhetsskäl och praktiska skäl rekommenderas att patientens kodnummer också skrivs in i journalen. Exempelvis behöver man inte då gå via identifikationslistan för att kunna bryta koden när man i en akutsituation snabbt måste få information om vilken behandling patienten fått. Eventuell blindning får ej avslöjas i journalen under pågående prövning. Däremot finns det medicinska skäl att föra in uppgift om vilken behandling patienten fått efter avslutad studie då koden brutits.

Läkaren bestämmer omfattningen av de uppgifter som skall föras in i journalen och detta kan variera bland annat beroende på prövningens karaktär och använda läkemedel. Det är viktigt att återigen påminna om att patientjournalen är ett mycket viktigt arbetsinstrument inom sjukvården och att vi



därför har ett särskilt ansvar att föra journalanteckningar korrekt – utan att för den skull dessa blir för omfattande och svårlästa. Inför varje provning skall man därför diskutera vilken omfattning dokumentation av mer eller mindre ovidkommande uppgifter skall ha. I sista hand är det den ansvarige doktorn/prövaren som avgör.

Referenser

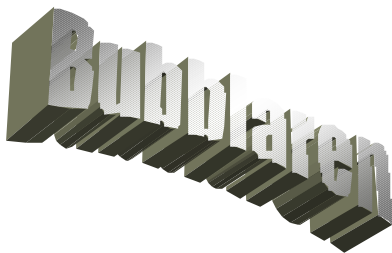
Patientjournalagen 1985:562

Socialstyrelsens författningssamling 1993:20

Läkemedelsverkets författningssamling 1996:17

Information från Läkemedelsverkets Nr 2:1996

Birgitta Pettersson och Göran Berg



**Ibland kan livet vara som
en promenad
med grus i skorna.**



Frågor och Svar...

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

Välkommen att skicka dina frågor till Helena Lomberg, som är medlem av styrelsen och ansvarig för frågespalten, under adress helena.lomberg.hl@bayer.se

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

Fråga 1: Följdfråga angående BMA och läkemedelshantering. I ert nummer från juni får vi svar från både Läkemedelsverket och Socialstyrelsen som verkar ha olika åsikter avseende BMA och läkemedelshantering. Hur skall vi tolka detta?

Svar 1: Vi har vidarebefordrat denna fråga till Läkemedelsverket och Socialstyrelsen, men har ännu inte fått svar. Därför ber vi att få återkomma i nästa nummer.

Fråga 2: Vem får rekvirera studieläkemedel från apoteket i en klinisk provning?

Svar 2: I LVFS 1996:17 5 kap. 3 §, står att "Den ansvarige prövaren kan delegera uppgifter till kompetenta medarbetare". Enligt denna paragraf skulle således



prövaren, genom delegering, bestämma vem som får rekvirera studieläkemedlet i en klinisk prövning. Delegeringen skall ske skriftligt. Emellertid kan lokala instruktioner för läkemedelshantering begränsa denna möjlighet.

Enligt SOSFS 2000:1 5 kap.1 § står följande att läsa "Läkemedel får endast rekvireras av sådan behörig hälso- och sjukvårdspersonal som namngivits i den lokala instruktionen för läkemedelshantering". Vidare kan man läsa i SOSFS 1997:14 sidan 5 "En arbetsuppgift får inte delegeras om det av en bestämmelse i en författning, en instruktion eller liknande framgår att uppgiften är förbehållen en viss yrkesgrupp eller om något liknande formellt eller praktiskt hinder föreligger".

Nedan visas ett exempel från den lokala instruktionen som gäller för sjukhusen i Mellersta Skånes sjukvårdsdistrikt. "Rekvirering av läkemedel, inklusive narkotika, teknisk sprit och licenspreparat, får göras av namngivna sjuksköterskor med rekvisitionsrätt eller av legitimerad läkare". Här kan således en provare endast delegera rekvisitionsrätten till en sjuksköterska eller en medprovare.

Vårt svar blir således att en provare kan genom delegering bestämma vem som får rekvirera läkemedel i en klinisk prövning förutsatt att detta inte strider mot lokala instruktioner. Monitorn bör kunna förutsätta att prövaren känner till och följer eventuella lokala instruktioner.

Fråga 3: I en multicenterstudie kommer vi att annonsera efter patienter, som ombeds ringa till mottagningarna. Patienter, som över huvud taget inte kan komma ifråga för studien, kommer att gallras bort vid telefon-

samtalet genom att de får besvara några frågor. Det råder nu delade meningar om denna utfrågning kräver informerat samtycke eller ej. Några av oss anser att det endast är ett sätt utröna om patienten har rätt diagnos, medan andra tycker att det är något man gör i studiesyfte och det således måste föregås av informerat samtycke? Vem av oss har rätt?

Svar 3: Ovan beskrivna scenario skall ha godkännande från FEK. Det är lämpligt att i annonsen ange villkoren och vilka frågor man tänker ställa under telefonsamtalet. Annonsen skall också godkännas av FEK. Patienten har således genom annonsen fått viss information och genom egen aktiv åtgärd ringt upp; en viss form av samtycke. Behövs informerat samtycke? Vårt förslag är att man i början av samtalet kort beskriver för patienten vad som gäller. Patienten har då en chans att muntligt samtycka eller avstå innan frågorna ställs, vilket bedöms vara tillräckligt.

Fråga 4: I ansökan till FEK skall man redogöra för det statistiska underlaget för patientantalberäkningen. I detta sammanhang anges "statistisk styrka" och ibland typ II-felet. Vad innebär dessa begrepp?

Svar 4: Inom statistiken är styrka ("power" på engelska) ett mått på vilken förmåga ett statistiskt test har att avslöja en felaktig nollhypotes.

Om vi exempelvis i en klinisk prövning vill undersöka om ett testpreparat är mer effektivt än placebo så är vår nollhypotes att testpreparatet och placebo har samma effekt. Om testpreparatet är mer effektivt än placebo, så vill vi ha en rimlig chans, dvs statistisk styrka, att kunna påvisa detta i studien genom att förkasta nollhypotesen. Ju större den faktiska behandlingsskillnaden



uppmäts till i studien, desto mer sannolikt att vi ska kunna förkasta nollhypotesen. Storleken på en klinisk prövning (antal patienter som krävs) beräknas i regel genom att utgå ifrån att man skall ha rimligt stor chans, dvs styrka, att upptäcka en kliniskt relevant skillnad mellan behandlingsgrupperna. Om man väljer att sätta styrkan till 80 % innebär detta att vi har en 80 %-ig chans att upptäcka en relevant skillnad om den verkligen existerar. Ibland omtalas också det sk typ II-felet (beta), vilket betecknar sannolikheten att begå felet att acceptera nollhypotesen (ingen skillnad finns) trots att en relevant skillnad mellan behandlingsgrupperna existerar. Beta = 0.2 (20 %) om styrkan är 0.8 (80 %), dvs styrkan = 1 – beta.

Exempel: Anta att vi planerar att genomföra en studie där ett testpreparat ska jämföras med placebo. Signifikansnivån sätts till 5 % och den kliniskt relevanta skillnad som vi vill upptäcka avseende andelen patienter som tillfrisknar under studien väljs till 15 %-enheter (vi antar i detta exempel att 50 % i den aktiva gruppen tillfrisknar och 35 % i placebo-gruppen). Hur många patienter behövs? Under dessa förutsättningar krävs det ca 170 patienter per behandlingsgrupp för att ha 80 % chans (styrka) att, via ett signifikant resultat (dvs $p < 0.05$), upptäcka denna skillnad om den verkligen existerar mellan testpreparatet och placebo.

Fråga 5; Jag arbetar just nu med en klinisk prövning som har elektroniska CRF och undrar hur ansvarig prövare skall signera CRFen. Måste det finnas papperskopior av alla elektroniska CRF på centralt efter avslutad studie?

Svar 5: En elektronisk signatur accepteras. Papperskopior krävs ej, däremot måste prövaren ha kvar sin dokumentation på

centrat hela tiden, dvs datafilerna får inte föras över till företaget, kopieras och sedan återsändas till prövaren. Data skall kunna tas ut i läsbar form upp till minst 15 år senare. Det är nödvändigt att möjlighet att spara data är mediaobundet. Vilket digitalt medium som används är viktigt. Allt material håller inte i 15 år.

Vi har fått många frågor om elektroniska CRF och planerar därför att i nästa nummer ha en utförligare artikel i ämnet.

Helena Lomberg



Monter på Riksstämman i Göteborg



För att nå ut till personal inom vården hade Föreningen för andra året en monter på Riksstämman, där besökarna bl.a. kunde delta i ett GCP-test.



Från Fas I till Proof of Concept

I vår artikelserie "Från idé till färdig produkt" har vi nu kommit fram till de första kliniska studierna. Vi beskriver här begreppen Fas I och Proof of Concept. Artikeln baserar sig på en föreläsning som Gunilla Osswald, AstraZeneca ger på Uppsala Universitet för kursen "Kliniska prövningar med tillämpad biostatistik".

Fas I är initiala studier på människa som normalt görs på friska försökspersoner. Innan man går över till fas I studier finns ett gediget prekliniskt material som består av säkerhetsbedömning, primär farmakologi, allmän farmakologi, kinetik- och metabolismstudier och andra toxikologiska data. När man sedan gör de första studierna på människa är den primära målsättningen att se hur substansen samt dess huvudmetaboliter beter sig i kroppen. I fas I dokumenterar man säkerhet och tolerabilitet efter enkla och upprepade doser genom att följa biverkningsmönstret samt noga studera olika säkerhetsparametrar, t.ex. puls och blodtryck. Både synbara besvär samt subjektiva symtom dokumenteras. Det är alltid viktigt att ställa generella frågor av typen "Har Du haft några besvär sedan senaste besöket" för att inte styra försökspersonen att tänka på någon viss typ av biverkan.

Dessutom studerar man de farmakokinetiska egenskaperna hos produkten i fas I. Den basala farmako-kinetiken innefattar absorption, distribution, metabolism och exkretion. Viktig information inom detta område är att få fram information om halveringstid, doslinearitet, variabilitet och interaktionspotential. Om man t.ex. konstaterar att produkten har ett icke linjärt samband mellan dos och effekt vet man att

det kommer krävas en mycket större dokumentationsvolym för att få produkten registrerad. Ett annat syfte med fas I studier kan också vara att dokumentera farmakokinetiken efter olika beredningar, exempelvis tablett eller kapsel.

Även produktens farmakodynamik följs i fas I studierna. Organspecifika effekter studeras och dessa kan vara påverkan på hjärta, kärl, njure, lever, blodbild, lungor och CNS. Även hormonella effekter kan följas. Vissa av dessa farmakologiska effekter kan studeras i friska försökspersoner men andra kan kräva att små patientstudier genomförs. Man kan också välja att studera små specialpopulationer såsom äldre, patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion eller olika etniska grupper.

Slutligen kan man vilja dokumentera läkemedlets interaktion med föda, alkohol eller andra läkemedel. Om man väljer att studera födointeraktion kan man sätta upp en design som innebär att försökspersonerna intar läkemedlet antingen fastande eller med en liten enkel frukost, eller slutligen med en stor fet frukost. Denna s.k. "American Breakfast" består av mycket bacon, bröd, smör, fet ost och andra ingredienser som höjer fetthalten ordentligt.

Sammanfattningsvis kan man säga att nyckelpunkterna för fas I är följande:

- Välja de första doserna i människa.
- Ge tillräckligt höga doser för att uppnå farmakologiskt svar.
- Karakterisera bieffekter.
- "Screena" för oväntade bieffekter.
- Förutsäga kliniskt viktiga läkemedelsinteraktioner.
- Få basal information om det terapeutiska indexet, dvs. separationen mellan terapeutisk effekt och biverkan
- Definiera ett relevant doseringsintervall.



De första studierna vill man hålla så små som möjligt, normalt ca. 6-8 försökspersoner i varje dosgrupp. Därför strävar man efter en så liten variabilitet som möjligt, t.ex. avseende ålder och kön. Det har på senare tid varit en debatt om när man ska ta in kvinnor i fas I studier. En vanlig strategi är att enbart tillåta män i de allra första fas I studierna men så snart all reproduktions-toxikologi finns klar inkluderas även kvinnor. Varför har man då friska försökspersoner i fas I studier? Fördelarna är att det är lättare att rekrytera, man får en mindre variabilitet och det blir därmed enklare att utvärdera resultaten. Nackdelarna är att de inte representerar den slutliga patient-populationen och att den terapeutiska effekten inte kan utvärderas direkt.

Efter de rena fas I studier på friska försökspersoner är det därför naturligt att fortsätta med små patientstudier. Dessa uppdelas oftast i fas IIa (= de första kliniska prövningarna på patienter där man vill visa effekt) samt fas IIb (= Dose finding studies, Proof of Concept). Målet för fas II studierna är att visa terapeutisk effekt, att fastställa det terapeutiska dosintervallet och att studera farmakokinetik/farmakodynamik hos patienter. Dessutom dokumenteras säkerhet och tolerabilitet i de terapeutiska doserna. "Proof of Concept"-studierna fastställer alltså doser och dosspann som ger god terapeutisk effekt *utan* oacceptabla biverkningar. Man pratar ibland om "learning studies and confirming studies". Det är fas I och II som är de "lärande studierna" till skillnad från fas III som är de "konfirmerande studierna".

Något som blivit mycket aktuellt inom området under de senaste åren är *biomarkörer*. Kortfattat är det en egenskap som mäts och utvärderas som en indikator

på normala biologiska processer eller ett farmakologiskt svar på en terapeutisk påverkan. Både biomarkörer och s.k. PK/PD modellering kommer hjälpa oss att optimera prövningsdesignen och därmed ytterligare öka förutsättningarna för att ta fram bra läkemedel!

Kerstin Ejerhed





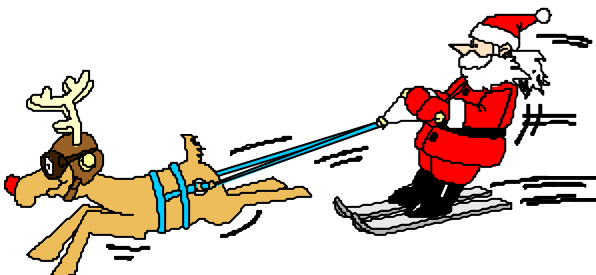
Prövningen per e-mail ?

I det hårda finansiella läget, som råder på aktiemarknaden, har Apotekarsocieteten sett sig nödsakad att dra åt svångremmen. Detta innebär att alla sektioner måste försöka skära ner sina utgifter. Eftersom portot utgör en ganska hög kostnad vid distributionen av Prövningen, har vi tankar på att skicka ut den per e-mail, istället för att som nu trycka och distribuera den per post. På detta sätt skulle vi alltså slippa både trycknings- och portokostnad plus att du som läsare får se hur fin den är i färg!

Vi kommer att testa det här konceptet under 2003. Hur ser du som mottagare på detta? Skriv en rad till oss på redaktionen.

Vi har många medlemmars mailadresser men saknar fortfarande en del. Om du inte har lämnat din e-mailadress till Apotekarsocieteten ber vi dig att skicka den till anita.ljung@swepharm.se

Berit Westberg



Redaktionens hörna

Deadline för bidrag till första numret under 2003 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:

kerstin.ejerhed@quintiles.com
westberg.molndal@telia.com
mra@biolipox.com



Ansvarig utgivare: Björn Lindeke

Skribenter detta informationsblad: Marie Aldén Raboison, Göran Berg, Kerstin Ejerhed, Helena Lomberg, Birgitta Pettersson, Solveig Wennerholm, Berit Westberg

Bilder: sidan 1, 2, 6, 7 och 13 Microsoft, sidan 2, 5, 6, 9, 11 och 14 Master Clips samt sidan 7 och 11 B. Westberg



En

riktigt

GOD JUL

önskar vi på

redaktionen!

B *Porto
betalt*