

# Prövningen

Informationsblad från Föreningen för Klinisk Prövning



I detta nummer bl.a.:

- Ordföranden har ordet
- Biobankslagen
- Vad gör ICH?
- Vad är det vi mäter?
- Hur påverkar det nya regelverket oss?
- Frågor och svar

Dec 2003



## Ordföranden har ordet

Novembermörkret är här och det är åter dags att fatta pennan för att skriva några rader. Många av oss upplever november som grå, tung och jobbig. Vi väntar på det ljus som kommer med adventstiden. Jag vill vända på det och säga att november är en mycket bra månad som man kan fylla med precis vad man vill. Omgivningen har mindre krav på vad man ska eller inte ska, inga "grillningskrav" eller "ut och sola" krav. Man kan tillbringa helgerna i den sköna läsfåtöljen, läsa in den där kursen som man gått men sen lagt på hyllan eller varför inte renovera köket så att det blir nytt och fint till jul.

Inom klinisk prövning kan vi göra ungefär likadant med hur vi känner inför alla nyheter. Vi kan se svårigheterna i allt det nya och bara prata om att "det går inte", "hur ska det bli", "det finns inget som är klart" osv. Men om vi tänker efter så tar vi ett steg framåt, om inte varje dag så, varannan dag. Vi har mer klarhet nu än vi hade för två veckor sedan osv.

Under hösten har det givits några tillfällen att skaffa sig mer kunskap om "det nya". Den 8 oktober genomfördes temadag om Biobanker i klinisk prövning då 135 personer fick en tolkning av lagen om biobanker inom hälso- och sjukvård. Mer om detta kan Du läsa i ett referat längre

fram i Prövningen. Ytterligare ett tillfälle gavs den 25 november då Föreningen för klinisk prövning hade en temakväll där de praktiska konsekvenserna av EU-direktivet och lagen om etikprövning belystes. I detta nummer av Prövningen hittar Du också ett referat från ett seminarium anordnat av Föreningen för klinisk prövning på Läkemedelskongressen i oktober med rubriken "Hur mäts utfallet i kliniska prövningar".

Om Du vill fånga möjligheten att inhämta kunskap efter hand och vara väl förberedd när olika deadlines för det nya regelverket infinner sig kan Du gå in på [www.pharmacos.eudra.org](http://www.pharmacos.eudra.org). Där finner Du guidelines för tillämpning av EU direktivet. Du kan läsa på t.ex. hur en ansökan till Läkemedelsverket ska gå till och vilka dokument som ska medfölja ansökan, att ansvarig prövare ska lämna CV till forskningsetisk nämnd men att medprövare inte behöver göra det, vad som betraktas som "substantial amendment" och därmed kräver godkännande osv. De fem guidelines som Du kanske bör börja med är Ansökan till "Ethics Committee", Ansökan till "Competent Authorities", EUDRACT databasen, SUSAR databasen (Eudravigilance-Clinical Trial Module) och "Adverse reaction reports".

Förberedelserna för införandet av den nya etikprövningslagen fortskrider också. Det finns nu en hemsida ([www.forskningsetikprovning.se](http://www.forskningsetikprovning.se)) där man kan hämta den senaste informationen om bakgrund, organisation, den centrala och de



regionala nämnderna, vad ska etikprövas, ansökan, och ansökningsblankett mm.

Ta gärna med dessa dokument när Du kryper upp i läsfåtöljen så Du kan känna tillfredställelsen av att vara uppdaterad innan det är dags för införande av de nya reglerna. Då kan Du själv svara på "hur det ska bli", "att det kommer att gå" och "att det blir klart efter hand".

Utmaningarna finns där fortfarande

**Solveig Wennerholm**

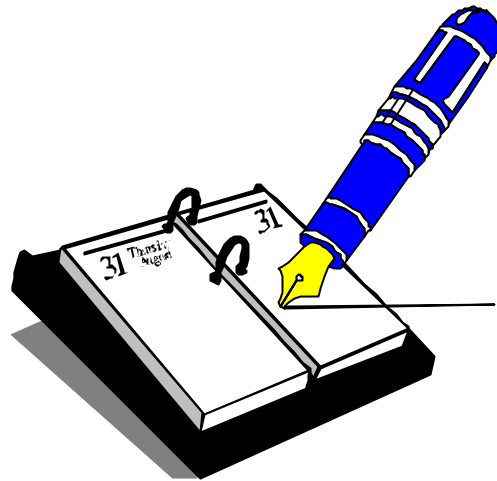
Er ordförande



## Vill du ha Prövningen som e-mail?

Några medlemmar har missat chansen att få Prövningen som e-mail istället för i pappersversion. Är du en av dem? Om du inte redan har lämnat din e-mailadress till Apotekarsocieteten kan du göra detta genom att skicka den till [anita.ljung@swepharm.se](mailto:anita.ljung@swepharm.se)

Då kommer Prövningen till dig i färg i fortsättningen!



## Kalendarium

### **Klinisk forsknings möjligheter i Europa – det nya direktivets konsekvenser**

13 januari 2004, Svenska Läkaresällskapet, Stockholm (anordnas av Regulatory Affairs)

### **Monitoreringskurs för forskningssjuksköterskor, BMA m.fl.**

14-15 januari 2004, Lejonalds slott, Bro

### **Att leda den kliniska prövningen på kliniken – GCP för prövare**

20-21 januari 2004, Apotekarsocieteten, Stockholm

### **Hur mäts utfallet i kliniska prövningar**

29 mars 2004, Stockholm

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





## Biobanker och kliniska provningar

- temadag den 8 oktober 2003

Den 1 januari 2003 kom en ny lag (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården. Syftet är "att möjliggöra insamling, förvaring och användning av humanbiologiskt material för vissa ändamål, med bibehållen respekt för den enskilda människans integritet".

### Vad är en biobank?

En biobank är alla sorters humanbiologiskt material som

- kan spåras till provgivaren. Med spåras menas då tex. om man genom koder eller annan tydlig information som sparats tillsammans med materialet kan se vem provet härrör från
- bevaras och används för hälso- och sjukvård eller annan medicinsk verksamhet (t ex kliniska provningar eller annan forskning)

Biobankslagen omfattar alla banker inom såväl offentlig som privat verksamhet och både nya och *gamla* banker. De gamla bankerna har en tidsfrist på 2 år innan de måste anmälas till Socialstyrelsen. Om man använder materialet innan man anmält så träder biobankslagen automatiskt in i alla fall!

### Det finns två sorters biobanker

- Primärbank – biobanker som inrättas i Sverige i en vårdgivares hälso- och sjukvårdsverksamhet (oavsett hos vem banken förvaras)
- Sekundärbank – banker med prover som härrör från en vårdgivares biobank.

### Finns det undantag?

Banker som inte omfattas av lagen är

- Prover insamlade utan anknytning till hälso- och sjukvården, tex. vid en forskningsinstitution eller ett läkemedelsföretag (fas-1 provningar, friska frivilliga)
- Material som inte kan spåras till provgivaren
- "Rutinprover" för analys i vården av provgivaren, ej sparade i mer än 2 månader. OBS! detta gäller ej vid forskning!
- Samlingar med enbart data utan biologiska material

### Absolut krav på informerat samtycke!

Det råder ett ovillkorligt krav på informerat samtycke till insamlande och bevarande (kap 3 § 1). Samtycket behöver ej vara skriftligt men skall dokumenteras i patientjournalen.

Särskilda regler gäller för underåriga samt material från foster (kap 3 § 2-3).

För beslutsinkompetenta (t.ex. dementa, hjärnskadade etc.) vuxna så finns inga speciella regler. Material från sådana personer får därför inte sparas.

Om man ska använda sparat material för ett nytt ändamål krävs ett nytt samtycke. Det är dock en del specialregler för samtycke och information vid kliniska provningar och forskning eftersom Läkemedelslagen har företräde framför Biobankslagen.

Etikommittén avgör kraven.

### Utlämnande resp. överlåtelse av prov

Ett problemområde inom Biobankslagen har visats vara "utlämnande" och "överlåtelse" av biobanker. Den som är huvudman för en biobank bestämmer om utlämnande av biobanken. Man får utlämna provmaterial till mottagare i utlandet men endast för forskningsändamål. Man får däremot *inte*



*Överlåta en biobank till utlandet!* Frågan är dock var gränsen för utlämnande och överlåtande går? (Om jag spar ett prov på kliniken då har jag väl inte överlåtit hela eller...??)

Konkret tillåts utlämnande av prover vid samarbete:

- Inom forskningsprojekt
- Mellan företag, vid klinisk provning
- För analys i vårdsyfte

Under förutsättning att följande följs:

- Samtycke föreligger från provgivaren
- Proverna är kodade eller aidentifierade
- Proverna återlämnas eller förstörs efter användning

### **Vilken lagtext gäller egentligen?**

Biobankslagen blir lite extra krånglig eftersom "bestämmelser i annan lag vilka avviker från bestämmelserna i denna lag skall tillämpas". Ett exempel på detta är samtyckeskraven vid användning av materialet för nytt ändamål där Läkemedelslagens bestämmelser gäller vid klinisk provning.

### **Måste man ha tillstånd för en biobank?**

Socialstyrelsens tillstånd krävs inte för att få inrätta, men väl för att lägga ned, en biobank men biobanker – primära och sekundära – skall anmälas till Socialstyrelsen för registrering. Biobanker som inrättats innan Biobankslagen trädde i kraft den 1 januari 2003 skall enligt övergångsbestämmelserna till lagen anmälas för registrering senast den 31 december 2004.

Här finner du blankett för anmälan

[http://www.sos.se/sosfs/2002\\_11/B47040i.pdf](http://www.sos.se/sosfs/2002_11/B47040i.pdf)

### **En hel del frågor kvarstår**

Några av de frågor som kvarstår att lösa är:

- Hur definiera utlämnande resp. överlåtelse? Kan dubbla prover kringgå kravet?
- Svensk lag gäller väl endast i Sverige?
- Vad gäller för de biobanker som inte omfattas av lagen?
- Hur upprätthålla anonymitet vid ärftliga, sällsynta sjukdomar?

### **Nämnd för forskningsetik**

Den 1 januari 2004 träder lagen (2003:460) om etikprovning av forskning som avser människor i kraft. Enligt lagen krävs ett godkännande av Nämnden för forskningsetik om forskningen skall utföras i Sverige. Detta krav gäller bl.a. forskning som avser studier på biologiskt material som har tagits från en levande människa och kan härledas till denna människa. Det avser inte bara material som omfattas av Biobankslagen utan även sådant material som samlas in utanför hälso- och sjukvården. Som en följd av etikprovningsslagen ersätts begreppet "Forskningsetisk kommitté" i Biobankslagen med Nämnd för forskningsetik.

Vid tangenterna

**Mia Englund**  
**Regionssjukhuset**  
**Örebro**

**Ingegerd Dalfelt**  
**Quintiles AB**





För att ni skall få god tid att förbereda er, vill vi redan nu tala om att nästa provtillfälle för Diplom i klinisk prövning är den 9-10 juni 2004. Ansökan till detta skall skickas in före den 15 april.

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

## Nya glada diplomander



Åsa Stilwell, Eva Adås och Marie Lindahl diplomerades vid årsmötet av Ulf Björklund. Den fjärde diplomanden Ulla Ålander kunde ej närvara.

## Vad gör ICH?

De flesta som arbetar med kliniska prövningar är nog medvetna om att verksamheten bl.a. regleras av ICHs riktlinjer. Lika självklart är det kanske inte vem som gör vad och hur inom ICH. Det är t.ex. inte en ständigt pågående konferens som den fullständiga beteckningen låter antyda – *The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use* – snarare ett större internationellt projekt med många intresseområden. Med anledning av att den sjätte Internationella Konferensen om Harmonisering nyligen ägt rum, passar vi på tillfället att kort redogöra för vilka parterna i ICH är.

### Vilka arbetar med vad?

Tanken med ICH är som bekant att förbättra och effektivisera läkemedelsutvecklings- och registreringsprocessen genom harmonisering av de större marknaderna, Europa, USA och Japan. Redan vid den allra första konferensen, 1990, identifierades de områden som skulle prioriteras. Dessa har genom åren specificerats vidare till dagens fyra huvudområden:

- 1) *Quality*, som avser kvaliteten på den farmaceutiska beredningen,
- 2) *Safety*, dvs. in vitro och in vivo prekliniska studier
- 3) *Efficacy*, som behandlar kliniska studier samt
- 4) *Multidisciplinary Topics*, som spänner över flera områden, däribland MedDRA, elektronisk överföring av regulatorisk information och The Common Technical Document (CTD).



Medlemmar i ICH är såväl registreringsmyndigheter (EU, MHLW, FDA) som läkemedelsföretagens branschorganisationer (EFPIA, JPMA, PhRMA) i dessa tre regioner. Från varje organisation/myndighet utses två representanter som bildar ICHs styrkommitté. Styrkommittén lägger fram riktlinjer och policys för ICHs verksamhet. Viktigt är också att den avgör vilka harmoniseringsinitiativ som bör prioriteras och övervakar deras fortskridande. Till styrkommittén finns dessutom ett antal observatörer; det är representanter från Kanadas registreringsmyndighet, WHO samt EFTA.

### Harmoniseringsprocessen

Ett förslag på nytt initiativ måste gå via en av de sex ICH-parterna som skickar in ett sk Concept Paper till styrkommittén och observatörerna. Om förslaget bedöms som tillräckligt allmängiltigt, utses en Expert Working Group (EWG), med representanter från de sex parterna. Deras uppgift är att gå igenom skillnader i krav mellan de olika länderna och komma med förslag, enligt vetenskaplig konsensus, om hur skillnaderna kan överbryggas. Syfte och önskad utkomst av initiativet definieras och en tidsplan bestäms. Det är önskvärt att ett initiativ inte sträcker sig över mer än två år.

Harmoniseringsprocessen delas sedan upp i fem steg. Litet översiktligt kan sägas att steg 1-3 är ett slags förarbete och steg 4-5 innebär konkretisering:

- 1) *Consensus building* (Vetenskaplig konsensus), där EWG lämnar en sammanfattande rapport av läget i de tre regionerna;
- 2) *Start of Regulatory Action* (Regulatorisk hantering), där styrkommittén beslutar om tillräcklig konsensus finns mellan parterna;
- 3) *Regulatory Consultation* (Regulatorisk konsultation), där utkast till riktlinjer presenteras i de olika regionerna för

kommentarer. Till skillnad från när nationella riktlinjer tillkommer, utbyter de tre regionerna information om inkommande kommentarer. Genom observatörerna får också icke-ICH medlemmar möjlighet att lämna kommentarer;

4) *Adoption of a Tripartite Text* (Antagande av en trepartstext), där en final text för riktlinjerna antas; samt

5) *Implementation* (Implementering), där riktlinjerna sätts i verket enligt normala nationella förfaranden.

### ÅRETS KONFERENS

Sedan 1990 har dessa konferenser hållits vart tredje år och nu senast den 12-15 november i Osaka i Japan. Årets konferens tog upp allt från den senaste teknologin inom läkemedelsutveckling till utvidgning av ICH-initiativen även till icke-ICH medlemmar. Av speciellt intresse för kliniskt prövningsverksamma var teman som CTD och Pharmacovigilance.

### Hur går det med Common Technical Document?

Att använda CTD som format för ansökningar (se också artikel om fas III och CTD i Prövningen mars-03) för registrering av läkemedel har varit obligatoriskt i Europa och Japan sedan juli 2003 och är en stark rekommendation i USA. Grundtanken med CTD är förstås att effektivisera handläggnings- och godkännandeprocessen av ett läkemedel efter inlämnande till registreringsmyndigheterna. I Europa och Japan har ett 30-tal ansökningar i det nya formatet inkommit i respektive land, men efter endast ett halvår i bruk är det litet tidigt att utvärdera utfallet. Än så länge brister kunskaperna även från regulatoriskt håll i hur man tolkar och hanterar riktlinjerna kring ansökningarna, vilket kanske inte förlängt handläggningstiden men inte heller kortat den som syftet ju är. Från industrihåll hörs kommentarer om både



svårigheter att följa manualerna och dubblering av informationen i dokumenten. Med viss förvåning kan konstateras att CTD tydligen endast står för en standardisering av format för ansökningar, dvs. i princip rubrikerna. Innehållet är däremot inte harmoniserat, dvs utseende och beskrivning av studier kan fortfarande anpassas efter land. T.ex. vill FDA fortfarande se sina "käpphästar" Integrated Summaries of Efficacy och Safety med i dokumentationen, trots att översikts- och resumédelarna i CTD rimligen bör täcka in detta.

### **Elektronisk CTD på väg**

En elektronisk CTD (eCTD) kryper också allt närmare, projektet har nu nått implementeringssteget, även om inga datum är satta för en permanent övergång till elektroniska ansökningar ännu. Fördelarna med att minska "pappershögarna" är förstås uppenbara och för myndigheter blir det lättare att både navigera i och extrahera information i ett elektroniskt material. Detta bör på sikt minska handläggningstiderna betydligt. I USA där FDA redan hanterar främst elektroniska ansökningar (om än inte eCTD) skulle det också underlätta övergången till CTD-format. Konstigt nog är elektroniska signaturer inte del av detta ICH-initiativ. Det är en komplex fråga, men samtidigt är användandet fullt ut av sk Electronic Records starkt sammankopplat med införande av elektroniska signaturer.

### **Pharmacovigilance**

Beslutet om ett läkemedels registrering är förstås baserat på den information om risknytta som finns tillgänglig vid tillfället. Dock samlas mycket ytterligare information efter registrering som kan påverka denna balans. Genom en effektiv planering av Pharmacovigilance-aktiviteter för perioden

efter registrering kan bästa användande av läkemedlet ytterligare befastas. Enligt en ny riktlinje som nu är i implementeringsfas, bör en sk Pharmacovigilance-plan finnas. Den skall innehålla en summering av samtliga identifierade och potentiella risker samt en beskrivning av metoderna som ska användas för att samla in information. Länken mellan de begränsningar som finns i safetydatabasen vid registrering och de planerade framtida aktiviteterna måste diskuteras.

### *MedDRA*

MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), den internationella medicinska terminologin som utvecklades både för elektronisk överföring och kodning av biverkningar i såväl kliniska prövningar som i fallrapporter, finns i både engelsk och japansk översättning.

MedDRA-kodning är sedan juli 2003 det obligatoriska kodsystemet i Europa och fr.o.m. november 2003 i Japan. I USA väntas det bli ett krav inom en snar framtid.

Den servicefunktion som byggts upp kring MedDRA (Maintenance and Support Service Organisation, MSSO) är numera kvalitetssäkrat genom ett ISO 9001:2000 certifikat. En ständig vidareutveckling av MedDRA pågår, inklusive översättning till samtliga EU-språk och uppdatering av medicinsk terminologi, för att genom gemensamma och tydliga definitioner underlätta analys av biverkningar världen över.

### *ICSR*

Implementering av elektronisk rapportering av Individual Case Safety Reports (ICSRs), enligt ICHs riktlinjer för elektronisk överföring av information och MedDRA, går framåt. I USA tas c:a 20% av ICSRs emot elektroniskt idag. I Europa finns elektronisk rapportering



sen 2001; fr.o.m maj 2004 kommer det även att utökas till obligatorisk rapportering i kliniska prövningar. I Japan är elektronisk rapportering obligatorisk från november 2003.

#### *PSURs*

Ett initiativ som förbättrar format och innehåll av Periodic Safety Update Reports pågår och har nått implementeringssteget.

#### **Framtiden**

ICH arbetar intensivt för att patienterna snabbare ska få tillgång till nya läkemedel – komplexiteten i att arbeta fram konsensus i tre skilda regioner av världen till trots. En majoritet verkar också anse att ett gott arbete utförs. Enligt utfrågning bland myndigheter och industri i USA, Japan och Europa framkom att över 80 % tycker att ICH ska fortsätta på den inslagna vägen att utveckla nya harmoniserade riktlinjer inom olika områden, medan bara några få procent ansåg att ICH endast ska ha till uppgift att underhålla de som redan finns. Däremot var man inte helt överens om fokus, myndigheterna tyckte att satsning skulle ligga på utveckling av Safety-riktlinjer medan industrin önskar koncentration på Efficacy och Quality. Även här sätts diplomatiska färdigheter på prov.

På EMEAs hemsida, [www.emea.eu.int/whatsnewp.htm](http://www.emea.eu.int/whatsnewp.htm), kan man hitta Questions&Answers kring ämnena på konferensen.

#### **Marie Aldén-Raboison**



## **Vad är det vi mäter?**

**Referat från Läkemedelsforum 2003-10-25**

### **Vilken kunskap får vi av våra kliniska studier och hur säker är den?**

### **Varför mäter vi inte alltid det vi egentligen är intresserade av att mäta?**

Detta var några av frågeställningarna vid Föreningen för klinisk prövnings möte vid Läkemedelsforum i oktober 2003.

Peter Höglund och Jonas Björk från Lunds Universitetssjukhus, Bengt Furberg Kungsbacka och Gary Jansson Q-Med, Uppsala ,väckte många tankar när de berörde såväl etiska, kliniska, statistiska och realistiska aspekter på valet av endpoint / utfall.

Surrogatvariabler såsom blodsocker, blodtryck, tumörrespons m fl kan användas om det finns ett direkt samband mellan variabeln och den effekt som är slutmålet för den kliniska prövningen. Surrogatvariabler har sin plats när den variabel vi har som mål är svår att mäta. Exempel på detta är subjektiva symtom, livskvalitet, morbiditet och mortalitet. Här är surrogatvariabeln fördelaktig genom att vi tidigt kan få en indikation på att gå vidare med en substans, den kliniska utvecklingsfasen kan göras kortare och billigare och vi slipper etiska betänkligheter med att mäta t ex dödlighet. Det är viktigt att verifiera sambandet mellan surrogatmättet och den kliniska nyttan som detta har för patienten. För detta krävs flera studier, gärna meta-analyser, flera preparat med liknande verkningsmekanism och väldefinierade patientgrupper. Om icke validerade surrogatvariabler används kan detta ge felaktiga resultat, som kan leda till såväl användning av överksamma preparat som att lovande projekt stoppas.

Att i en studie räkna på sammansatta utfall, genom att mäta och jämföra flera variabler,

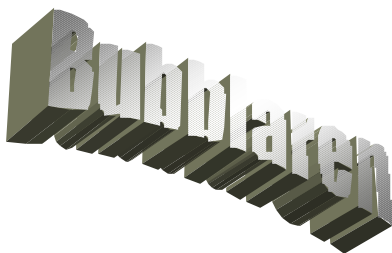




kan jämföras med att räkna på ett enkelt utfall i en sammansatt patientgrupp. Man bör noga tänka igenom vad som skall mätas och hur dessa mätningar skall sättas ihop samt hur jämförelserna skall tolkas. Resultat från studier med sammansatta utfall bör redovisas i tabell där det framgår hur patienterna klassas utifrån utfall med högsta allvarlighetsgrad. Ett utfall som man inte mätt eller inte tagit med i beräkningarna kan ge såväl snedvridning av resultaten som en förlust i statistisk styrka. Utfall som kan kombineras är sådana som har samma allvarlighetsgrad eller samma etiologi. Man bör dock ha i åtanke att flera utfall som kombineras kan ge en utspädning av resultaten.

Du som missade detta möte, som hade formen av ett sammansatt genomförande av kliniker och statistiker, har möjlighet att få ta del av kunskapen och tankegångarna vid en temadag med samma ämne den 29 mars 2004 i Stockholm.

Från åhörarbänken  
**Lisbet Wahl**



**Den som vill göra verklighet  
av sina drömmar måste vara  
vaken.**

Michael Pflieger

## Ny styrelse för 2004

Vid Föreningens årsmöte den 25 november 2003 omvaldes

**Solveig Wennerholm**, Lunds universitets-sjukhus, ordförande

**Camilla Andhult**, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

**Peter Höglund**, Lunds universitetssjukhus

**Gary Jansson**, Q-Med AB

**Helena Lomberg**, Bayer

**Birgitta Pettersson**, LäkeMedelsverket

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

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

Följande fyra medlemmar nyvaldes i styrelsen:

**Eva Adås**, Pfizer AB. Eva är farm. mag. och arbetar som klinisk prövningsledare med ansvar för lokala studier inom smärta och respiration.

**Marie Aldén Raboisson**, Biolipox AB, Stockholm. Marie är farm. lic. och arbetar som Director of clinical operations. Hon är också en av redaktörerna för Prövningen.

**Gunilla Andrew-Nielsen**, AstraZeneca R&D, Södertälje. Gunilla är Training Manager på Clinical Quality Management.

**Angelica Lindén-Hirschberg**, Karolinska sjukhuset, Stockholm. Angelica är överläkare på kvinnokliniken och chef för deras forskningsenhet "Kvinnohälsan".

Vi önskar såväl gamla som nya ledamöter välkomna till ett nytt händelserikt prövningsår!





## Föreningens stipendiat år 2003 – Annika Ohlson

Årets stipendiat i Föreningen för klinisk prövning, apotekare Annika Ohlsson, har arbetat med att på nationell nivå ta fram gemensamma SOPar för apotekens hantering av kliniska prövningar, "Apotekets kvalitetsmanual i kliniska prövningar". Hon har i egenskap av GCP-ansvarig deltagit i utbildning av personal på mindre apotek och har i samarbete med övriga GCP-ansvariga i Sverige verkat för att apoteket idag hanterar kliniska prövningar enligt kvalitetssäkrade rutiner, gällande lagstiftning och GCP. Annika har tagit fram utbildningsmaterial för apotekens arbete med kliniska prövningar för att tydliggöra apotekets roll internt och externt. Hon har också tillsammans med LIF tagit fram den avtalstext och de dokument som ligger till grund för det avtal som tecknas med apoteket. Dessutom har Annika varit delaktig i utarbetande av systemet med s.k. "centralapotek" vid multicenter-prövningar.

### Solveig Wennerholm



Annika Ohlson en glad stipendiat

## Frågor och Svar...

**Välkommen till Frågor och Svar spalten där vi tar upp aktuella frågor som rör det kliniska prövningsarbetet. Frågor från läsekretsen diskuteras och svaren stäms av i styrelsen, där såväl LäkeMedelsverket som 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](mailto: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:** Vid monitorering har jag upptäckt att det saknas samtycke för flera patienter. Jag undrar: Kan jag vid monitorering göra källverifikation på dessa patienter? Om inte, vad krävs för att jag skall kunna göra det?

**Svar 1:** Källverifikation bör inte vara det första man skall oroa sig över i det scenario Du beskriver ovan. *För det första måste Du ta reda på vad som hänt.* Har samtyckena förkommit eller är det så allvarligt att informerat samtycke aldrig erhållits?

I det förstnämnda fallet föreslår vi att prövaren tar en kopia på patientens exemplar. Dokumentera händelseförloppet i vanlig ordning och påtala för prövaren vikten av att ha ordning på sin dokumentation. Källverifikation kan sedan göras i vanlig ordning.



Har samtycke inte inhämtats från patienterna är detta ett mycket allvarligt fel. Det finns stor anledning att ifrågasätta provarens lämplighet. Dokumentera allt mycket noggrant. Vi anser att det är lämpligt att verksamhetschefen, Läkemedelsverket, etikkommittén och studieledningen informeras. Granska provningsplatsens övriga dokumentation och genomförande av studien noggrant. Ansvarig sponsor gör med all säkerhet en audit. Läkemedelsverket kanske beslutar om en inspektion. Har patienterna inte givit informerat samtycke kan data inte användas över huvudtaget om inte retrospektivt informerat samtycke kan erhållas. Eftersom vi inte vet vad som hänt kan vi inte råda om detta. Utredningen får visa hur man skall hantera patientdata. Det troliga är att provaren avstängs från vidare medverkan i studien.

**Fråga 2:** När EU-direktivet träder i kraft kommer då myndigheterna inom EU att samordna granskningen av protokollet inför en klinisk prövning?

**Svar 2:** Nej. Varje myndighet kommer att arbeta autonomt. Kraven på kompletteringar kan se olika ut i de olika medlemsstaterna. En ansökan kan godkännas i ett land men avslås i ett annat, det vill säga ingen skillnad mot idag. Myndigheterna kommer att hålla sig uppdaterade om situationen i respektive land genom EUDRACT-databasen.

**Fråga 3:** Vad händer när en studie godkänns i ett/flera länder men ett annat land kräver väsentliga ändringar som påverkar t.ex. resultatutvärderingen?

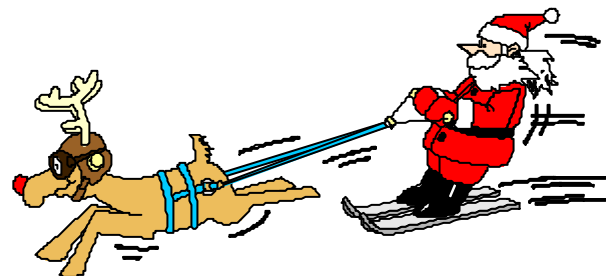
**Svar 3.** Samma förfarande kommer att gälla som idag. Accepteras ändringarna av sponsorn måste dessa ändringar också

införas i övriga länder som amendment och godkännas i sedvanlig ordning. Anser inte sponsorn att ändringarna skall göras blir det förstås avslag i det aktuella landet men studien startar/fortsätter i de övriga länder som fått godkännande.

**Fråga 4:** Jag arbetar på en klinisk provningsenhet och har upprepade gånger fått frågan från olika läkemedelsföretag om vår enhet är certifierad för GCP verksamhet. Vad innebär detta och vem certifierar?

**Svar 4:** Vi känner inte till att det finns något sådant allmänt certifieringsförfarande i Sverige. Frågan är dock intressant. Kanske något att tänka på i framtiden. Vi kan tänka oss att frågan syftar till om någon sponsor gjort audit av er verksamhet och därmed, som enskilt företag, godkänt er provningsenhet. Vi tar gärna emot mera information/synpunkter om detta för att återkomma i frågan.

**Helena Lomberg**





## Hur kommer det nya regelverket att påverka oss?

Vid den temakväll som följde på årsmötet den 25 november 2003 diskuterades EU-direktivet och dess guidelines, LVFS 2003:6 samt den nya etikprövningslagen utifrån myndighets-, etiknämnds- och industrisynpunkt. Gå gärna in på Föreningens hemsida, där bilderna från presentationerna finns utlagda. Här nedan följer endast några observanda från kvällens diskussion.

Sökande till Forskningsetiknämnden (FEN) är forskningshuvudmannen, dvs landstinget, universitetet, företag som själva gör fas I studier eller privatläkare.

Läkemedelsverket (LV) kan acceptera paraplygodkännanden av studier, men FEN kommer bara att godkänna varje studie för sig, eftersom de, i motsats till LV, inte har möjlighet att stoppa en studie.

Både FEN och LV förväntar sig betydligt flera avslag av tekniska skäl i framtiden. Möjligheten att få villkorade godkännanden försvinner.

Beslutsbrev från LV kommer att (och måste!) avfattas på svenska. LVs krav på sammanfattning av protokollet på svenska kommer förmodligen att slopas.

FEN kan avge ett rådgivande yttrande före en ansökan – men det kostar!

Befintliga beslut gäller fortsättningsvis, men ändringar av studier som redan startat (s.k. amendments) kommer att kräva ny ansökan – med risk för avslag. Ansökan

skall göras på ny blankett till FEN fr.o.m. den 15 december 2003 och till LV fr.o.m. den 1 maj 2004.

En utredning pågår beträffande vem som kan vara legal ställföreträdare i Sverige. Utredningen kan möjligtvis bli klar under nästa år.

Kliniska prövningar med veterinärmedicinska produkter görs även fortsättningsvis enligt LVFS 1996:17.

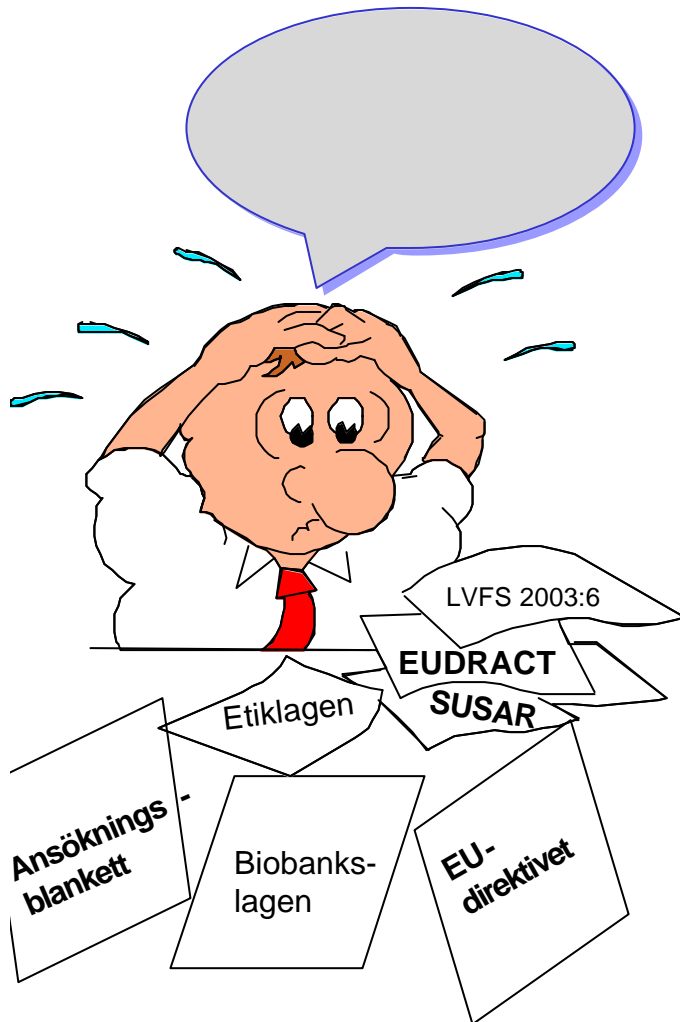
Den GCP-guideline som hänvisas till i direktivet kommer istället att bli ett eget GCP-direktiv, som förväntas bli klart under 2004.

**Berit Westberg**





# JULTÄVLING



## Vad tänker han?

Alla känner vi oss väl lätt frustrerade just nu när julen står för dörren och det samtidigt regnar nya lagar, guidelines och föreskrifter över oss. Ta en paus och sätt text till pratbubblan!

Skicka in ditt förslag till någon av oss på redaktionen senast den 15 januari 2004. Vinnande förslag presenteras i nästa nummer av Prövningen.

## Läkemedelsverket har flyttat

LV har flyttat från Husargatan 8 till Uppsala Science Park. Flytten var nödvändig bland annat p.g.a. platsbrist. Orsaken till detta ligger i en påtaglig ökning av LVs uppdrag, med tillhörande ökning av antalet anställda. Uppdragen gäller såväl kontroll och godkännande av svenska produkter inom läkemedel, naturläkemedel och medicin-teknik, som allt fler åtaganden inom EU-samarbetet.

Flytten till Uppsala Science Park är ett naturligt steg i Läkemedelsverkets anpassning till de nya behov som verkets starka position internationellt för med sig, säger Gunnar Alvan, generaldirektör för Läkemedelsverket.

Läkemedelsverket behåller sitt gamla telefonnummer och tidigare postadress. Ny besöksadress blir Dag Hammarskjölds väg 42.

För ytterligare information, kan man kontakta:

Karin Ljudén  
Informationschef  
018-17 48 89

Anders Broström  
Administrativ chef  
018-17 46 93





## Länktips

EU-direktivet 2001/20/EG hittar du på  
[http://europa.eu.int/eurlex/pri/en/oj/2001/1\\_121/1\\_12120010501en00340044.pdf](http://europa.eu.int/eurlex/pri/en/oj/2001/1_121/1_12120010501en00340044.pdf)

Guidelines till EU-direktivet finns på  
<http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs.htm>

Helsingforsdeklarationen  
[www.wma.net](http://www.wma.net)

Lagar och regelverk vid klinisk prövning:  
PUL 1998:204  
Etikprövningslagen 2003:460  
Biobankslagen 2002:297  
Patientskadelagen 1996:799  
Patientjournalagen 1985:562  
Läkemedelslagen 1982:859  
Sekretesslagen 19809:100, kap 7  
[www.riksdagen.se](http://www.riksdagen.se)

Ansökningsblanketter, organisation mm  
kring nya etklagstiftningen  
[www.forskningsetikprovning.se](http://www.forskningsetikprovning.se)

Läkemedelsverkets föreskrifter  
[www.mpa.se](http://www.mpa.se)

Financial disclosure, FDA 21 CFR Part 54  
[www.fda.gov](http://www.fda.gov)

En hemsida med regler och riktlinjer för  
forskning ffa ur etisk synvinkel och med  
många länkar till övriga regelverk  
[www.codex.uu.se](http://www.codex.uu.se)

## Redaktionens hörna

**Deadline för bidrag till första numret under 2004 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](mailto:kerstin.ejerhed@quintiles.com)  
[westberg.molndal@telia.com](mailto:westberg.molndal@telia.com)  
[mra@biolipox.com](mailto:mra@biolipox.com)



Ansvarig utgivare: Björn Lindeke

Skribenter detta informationsblad: Marie Aldén Raboison, Ingegerd W. Dalfelt, Mia Englund, Helena Lomberg, Lisbeth Wahl, Solveig Wennerholm, Berit Westberg

Bilder: sidan 1 och 5 Microsoft, sidan 2, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14 och 15 Master Clips samt sidan 5 och 10 fotograf Anders Anjou, Nyhetstjänst

**En  
riktigt  
GOD JUL  
önskar vi på  
redaktionen!**



**B** *Porto  
betalt*