

Prövningen

Informationsblad från Föreningen för Klinisk Prövning



I detta nummer bl.a.:

- Ordföranden har ordet
- Kliniska prövningar och avtal
- SOPar i klinisk prövning
- GCP och kvalitet
- Årsmöte
- LM-kongressen

December
2005



Avgående ordföranden har ordet

I novembermörkret är det åter dags att som ordförande skriva några rader till Prövningen. Rättare sagt blir det här några rader från en f.d. ordförande. Ordförandeklubban är sedan en vecka tillbaka överlämnad till Helena Lomberg NMCT AB i Göteborg.

Oj vad den här hösten gick fort! Hösten blev en kort företeelse efter en lång sommar och nu är det väl vinter, fast det vet man aldrig – åtminstone inte här i Skåne. Vi skåningar vet bara att vi inte klarar av när det plötsligt blir vinter. Vi kör bil som om det fortfarande vore sommar och blir lika överraskade varje gång det är en väderförändring.

De här fyra åren som ordförande gick också fort. När man bläddrar tillbaka i styrelseagendor och styrelseprotokoll så har det hänt en hel del. Under dessa fyra år har det skett förändringar inom området klinisk prövning. Vi har fått biobankslagen, etikprövningslagen och EU-direktivet med tillhörande guidelines är implementerat i vår svenska LVFS 2003:6. Dessutom är implementering av ett nytt GCP direktiv i antågande.

Aktiviteterna för Förening för klinisk prövning är många, välbesökta och innehåller oftast

mycket livgivande och lärorika diskussioner. Föreningens alla medlemmar har varit och är aktiva och entusiastiska. Många förslag på aktiviteter kommer från medlemmar och många frågor från medlemmarna är bränsle för diskussionen i styrelsen där vi ibland har lite olika tolkningar om var någon sorts sanning befinner sig.

Styrelsearbetet har under de här fyra ordförandeåren varit mycket lärorikt och egentligen inte alls svårt eftersom supporten från Apotekarsocieteten är helt underbar och det nära samarbetet med Läkemedelsakademins organisation och utbildningsledare fungerar ypperligt. Egentligen är det en guldsits Föreningen befinner sig i. Vi kläcker idéer till aktiviteter och sedan genomförs de i nära samarbete med Läkemedelsakademins förträffliga organisation och på ett mycket professionellt sätt.

Styrelsens ledamöter består av en grupp mycket kompetenta och entusiastiska ledamöter vilket också gör att styrelsearbete och att vara ordförande inte är svårt. Det är bara att försöka leda och sammanfatta all den kreativitet som finns.

Det känns som det har varit ett otroligt privilegium att få ha varit Föreningens ordförande och inte minst under det här 25:e året – Jubileumsåret.

Vad gör man nu när man lämnar ordförandeposten, drar sig tillbaka eller? Förmodligen får man ligga i desto mer för att vara uppdaterad inom området vilket var en av flera stora fördelar med att arbeta i styrelsen för Förening för klinisk prövning.

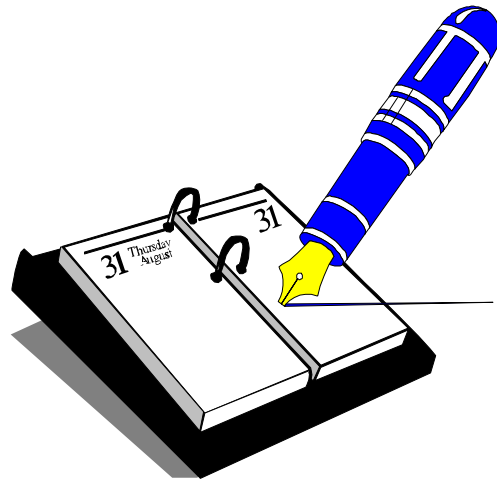


Med detta vill jag önska den nya ordförande Helena Lomborg lycka till! Min utmaning framöver blir att försöka hålla mig uppdaterad inom området och, enligt min man, att se hur länge jag kan hålla mig ifrån nya uppdrag.

Tack alla medlemmar i Förening för klinisk prövning för dessa givande år med alla konstruktiva utmaningar!

Solveig Wennerholm
Ordförande 2002-2005

I nästa nummer tar Föreningens nye ordförande, Helena Lomborg, till orda. Då passar vi också på att presentera de nyinvalda styrelsemedlemmarna.



Kalendarium

Temadag för forskningsteamet i kliniska prövningar 23 mars 2005, Westmanska palatset, Stockholm

Mer information hittar du på www.swepharm.se



Kliniska prövningar och avtal

Per Lundström och Anders Niklason från Medical Competence Resources, MCR har i flera år samarbetat med läkemedelsindustrin och landstinget kring avtalsfrågor. I marsnumret i år beskrev de hur arbetet med kliniska prövningar omfattas av den nya överenskommelsen mellan LIF och Lf. Här följer den andra artikeln där författarna tar upp viktiga punkter att tänka på när man skriver ett avtal.

Allmänt om avtal

"Pacta sunt servanda" är en klassisk mening på latin och kan fritt översättas med att "avtal skall hållas".

När vi sluter ett avtal blir vi bundna av det oavsett om det är muntligt eller skriftligt. Fördelen med ett skriftligt avtal blir uppenbar den dag då avtalsparterna inte är eniga och det uppstår en diskussion om innehållet i avtalet. Vid detta tillfälle skall man försöka klara ut vad som sagts och vad man menade flera månader tidigare. Ord står mot ord och det är nästan omöjligt att reda ut detta så att båda parter blir tillfredsställda. Därför skall man aldrig se ett skriftligt avtal som ett misstroende utan som en försäkran och respekt för att båda parter intressen skall tillgodoses under hela avtalsperioden. För att avtalet skall uppfylla detta bör man tänka på vissa detaljer när man sätter samman ett avtal.

De viktigaste punkterna skall vi gå igenom i denna artikel.

Språkbruk

Avtal eller överenskommelse är synonyma begrepp och oavsett vilket vi använder blir dessa juridiskt bindande. När man skriver ett avtal skall man försöka använda ett enkelt

och rakt språk. Jurister använder många gånger uttryck som kan verka väl komplicerade men de är oftast väldigt exakta. Förstår man inte den exakta juridiska innebörden av ett uttryck skall man definitivt undvika att använda det då det i värsta fall kan bli helt fel. Tag gärna hjälp av en jurist och sätt upp mallar för de viktigaste punkterna i era avtal.

Viktiga punkter i avtal

•Parter

I alla avtal skall det klart framgå vem som är avtalspart, dvs vem är uppdragstagare och vem är uppdragsgivare. Om endera parten är en organisation eller myndighet skall det klart framgå vem som representerar denna såsom firmatecknare och vem som skall utföra uppdraget.

•Underlag till uppdraget

Det bör finnas en bra beskrivning eller underlag som definierar och beskriver uppdraget. När vi arbetar med kliniska prövningar är det oftast ett protokoll som utgör underlaget.

•Förutsättningar för uppdraget

Många gånger finns det vissa grundförutsättningar som måste vara uppfyllda för att uppdraget skall kunna genomföras. När det gäller kliniska prövningar tänker man främst på godkännande från myndigheter och etiknämnd. Men här skall bland annat också speciell kompetens hos de som utför uppdraget specificeras.

•Omfattning av uppdraget

Det är viktigt att parterna är överens om uppdragets omfattning: antal timmar, patienter, skrivna sidor, bilder eller vad nu uppdraget kan innebära. I avtalet anger



man lämpligen detta övergripande och behövs detaljreglering kan det anges i en bilaga. Det är bra att redan när man upprättar avtalet komma överens om hur en förlängning skall ske och vem som kan besluta om detta.

•*Vad ingår i uppdraget*

Uppdragsbeskrivningen blir ofta väldigt detaljrik, då kan det vara enklare att lägga denna i en bilaga till avtalet. Många gånger kan det vara viktigt att också ange vad som inte ingår i uppdraget, s.k. begränsningar.

•*Ersättning för uppdraget*

Avtalet skall reglera ersättningen för uppdraget. Detta bör vara kopplat till omfattningen av uppdraget. Inte bara ett totalbelopp ska anges, utan också hur ersättningen regleras – vanligen mot faktura. Eventuella delbetalningar skall också finnas omnämnda i avtalet.

•*Att bryta avtalet i förtid*

Det är viktigt att ange under vilka förutsättningar avtalet kan brytas i förtid. När det gäller kliniska prövningar finns det många vetenskapliga anledningar till att uppdragsgivaren inte vill eller kan fullgöra ingånget avtal. I avtalet bör det då anges vilken ersättning uppdragstagaren har rätt till när avtalets bryts i förtid.

•*Avtalstid*

Under denna punkt skall man ange när uppdraget är avslutat och avtalstiden går ut. Vid kliniska prövningar med ett visst antal mål finns oftast ett beräknat slutdatum. Faktiskt slutdatum grundar sig dock på antal inrapporterade endpoints. I dessa studier är det viktigt att ange både planerat slutdatum och hur det faktiska slutdatumet kommer att beräknas fram.

•*Sekretess och rättigheter till data*

Vid kliniska prövningar är detta ofta den viktigaste punkten för uppdragsgivaren, eftersom data kan komma att läggas till grund för kommande patentansökningar för läkemedel som ingår i studien.

Något som också är viktigt är att reglera vem som skriver den vetenskapliga rapporten och eventuella artiklar med studien som grund. Här bör man notera att sekretessen gäller även efter avtalstidens utgång.

•*Tvister*

Vanligast och "bäst" är ett skiljemannaförfarande. Det är lite dyrare men i gengäld slipper företaget och enskilda hängas ut i offentligheten i samband med en tingsförhandling. I avtal för bolag med säte i USA står det att tvist skall lösas i enlighet med lag i den eller den delstaten. Detta är enligt vår mening något som en svensk läkare inte skall skriva på. Svenska läkare har inte försäkringar anpassade till det amerikanska rättsystemet och oftast är det ett landsting/kommun som skall vara part, se nedan under partsfel.



De vanligaste felen

Under alla år som vi arbetat med avtal vid kliniska prövningar så har vi noterat att det är ett par fel som återkommer ofta.

**•Parts fel**

Vanligast är utan tvekan partsfel, dvs parterna är inte de rätta. Den som har undertecknat avtalet som uppdragstagare är inte densamma som skickar fakturan. Ganska vanligt är att en doktor skriver under avtalet som privatperson och sedan fakturerar från sitt bolag. Skriver han eller hon på som privatperson skall ersättningen utbetalas till den personen. Den som begär betalning enligt ett avtal måste var den som tecknat avtalet.

•Fel underskrift

Ganska ofta ser vi att en klinikchef skrivit under som prövare och som huvudmannens representant. Man kan naturligtvis inte godkänna sig själv utan är klinikchefen prövare skall/bör huvudmannaavtalet tecknas av någon överordnad. Det är viktigt att skilja på medicinsk delegering och ekonomisk delegering. Det är inte självklart att en klinikchef har rätt att teckna ekonomiska avtal för sjukvårdshuvudmannen.

•Nollavtal/sidoavtal

Fortfarande ser vi nollavtal, dvs landstingets representant har avtalat bort alla ersättningsanspråk. Detta är kanske inte något direkt fel men kan förefalla märkligt i förhållande till intentionen med huvudmannaavtalet. Grundtanken med huvudmannaavtalet är att landstinget skall få ersättning för merkostnader för provningen avseende lokaler, utrustning och den mertid för personalen som provningen innebär för mottagningen. Eventuell ersättning som går direkt till läkaren bör endast utgöra en mindre del av hela ersättningen för studiearbete, och motsvara det arbete som läkaren gör utanför ordinarie arbetstid. I de flesta fall torde större delen av studiearbetet utföras

under ordinarie arbetstid och huvuddelen av ersättningen gå till landstinget/kliniken och en mindre del, reglerat i ett sidoavtal, skulle kunna tillfalla en enskild läkare.

Vilka avtal behövs vid en klinisk provning**•Avtal med varje provningscenter**

För själva provningen behövs ett avtal för varje provningscenter. LIF och Landstingsförbundet har tagit fram ett huvudmannaavtal med bilagor för specifikationer av tid och andra insatser. Dessa dokument ger utrymme för tillägg om sekretess, rättigheter till data, tvister mm och täcker gott och väl vad som behöver regleras med den enskilda mottagningen. Där är landstinget/kommunen den huvudsakliga motparten för läkemedelsbolaget. Till detta avtal kan läggas ett sidoavtal som reglerar den enskilde prövarens ersättning.

Sedan årsskiftet 2004/2005 gäller en ny överenskommelse för information om läkemedel och en del av arbetet med kliniska provningar tangerar detta område. Därför är det klokt att när man skriver huvudmannaavtalet lägga in "allt" som planeras under studien, såsom inplanerade prövarmöten, extra prövarmöten skapade av ett uppkommet behov, monitorering, audits, utbildningsbehov för att kunna genomföra provningen och hur dessa aktiviteter och sammankomster skall bekostas. Genom att lägga in det i huvudmannaavtalet kan det anses att huvudmannen givit sitt godkännande för provningspersonal att delta i dessa aktiviteter genom att skriva på grundavtalet.

I övrigt behöver man kanske ingå avtal med Apotek, laboratorium och/eller



transportföretag. Dessa är ganska enkla affärsavtal mellan två företag som lämpligen också följer ovan nämnda punkter.

•Konsultationer

Beroende på vilken studie man arbetar med krävs mer eller mindre support av olika personer. Det kan vara aktuellt att ha nationella eller lokala koordinators, olika kommittéer mm. Dessa personer kan ha ett eget prövningscenter och då tecknas ett huvudmannaavtal för det. Det övriga arbetet däremot är att jämföra med en konsultation och detta bör överenskommas i ett separat avtal. I enlighet med överenskommelsen mellan LIF och landstingsförbundet skall dessa konsultavtal godkännas av sjukvårdshuvudmannen.

Avslutning

Med dessa ord på vägen hoppas vi att ni undviker de vanligaste felen och att ni skall känna viss tillförsikt när ni sitter med avtalen framför er och arbetar. En av de viktigaste punkterna i relationen mellan läkemedelsindustri och offentlig sjukvård är att relationerna är fullt transparenta och att vi som arbetar med detta kan stå upp för det goda samarbete som vi eftersträvar för att bedriva god läkemedelsforskning i Sverige.



SOPar i klinisk prövning hjälp eller stjälp – temadag i oktober 2005

Efter decennier av sträng sekretess kring företagens SOPar har dessa hemliga dokument lyfts fram i ljuset. Till en temadag i ämnet mötte ett 80-tal deltagare upp för att få ta del av erfarenheter från företrädare från myndigheter, industri och sjukvård.

Ett sponsorskap innebär skyldighet att utforma ett SOP-system

Ett åtagande som sponsor för en klinisk prövning innebär också ett ansvar för kvaliteten i planering, genomförande och rapportering av data. För att säkerställa att sponsor och sponsors medarbete lever upp till interna och externa krav kring processen för en klinisk prövning är sponsor skyldig att upprätta skriftliga instruktioner för arbetet. Dessutom är sponsor skyldig att utbilda och informera sina medarbetare om innehållet i SOParna.

SOPar inom industrin

I mitten av 80-talet började läkemedelsföretagen utarbeta SOPar för klinisk prövningsverksamhet. De flesta företag har gått igenom faser med många SOPar, få SOPar och så småningom landat i ett hanterligt antal. Från tjocka pärmar med en ständig distribution av uppdateringar till elektroniska versioner där ansvaret att hålla sig uppdaterad ligger på användaren.



SOPar inom den akademiska forskningen

Idag har kravet på ansvarig prövare som sponsor i akademiska studier blivit tydligt och på många kliniker pågår aktiviteter med att skriva SOPar. Här är det viktigt att tänka igenom vilka processer som finns eller ska införas samt hur processerna ska implementeras och efterlevas. Viktigt att komma ihåg är att de SOPar som tas fram på kliniken gäller för prövarinitierade studier där sponsor finns inom kliniken. Vid akademiska multicenterprövningar är SOPar ytterst väsentliga för genomförandet. Den som är koordinerande prövare, eller om det finns annan sponsor, ansvarar då för att SOPar finns och följs.

SOPar inom sjukvården

I den kliniska vardagen talar man inte om SOPar. Sjukvården är reglerad av en mängd lagar, föreskrifter och allmänna råd. Dessa ska säkerställa patientsäkerhet och en god vård utförd av kompetent personal som är införstådda med sina skyldigheter. Delegering av arbetsuppgifter är väl reglerad liksom kraven på journalföring.

Att skapa ett SOP-system

- Bestäm vilka SOPar som behövs för företagets/klinikens verksamhet.
- Gör en prioritetsordning och börja med att skriva de mest angelägna.
- Bestäm vem som ska godkänna SOParna.
- Tänk igenom hur distributionen ska utföras.
- Gör en implementerings- och utbildningsplan.
- Bestäm hur uppdateringar ska införas.
- Skapa förutsättningar för SOParnas efterlevnad.

Att utarbeta SOPar

Låt SOParna skrivas av medarbetare som arbetar i de processer som ska beskrivas. Det underlättar såväl implementeringen som efterlevnaden. SOParna ska säkerställa att

arbetet utförs enligt gällande lagar och regler. Detta betyder inte att SOPen ska återge dessa regler och lagar, utan hellre beskriva processen för hur man i sitt arbete uppfyller kraven. Ansvarig funktion för genomförande och kvalitetskontroll av de moment som beskrivs i SOPen ska framgå.

Nå målet genom språket

Instruktionen måste ge ett kristallklart besked. Sätt ett ansikte på läsaren och skriv på läsarens villkor. Sovra i innehållet så att det mest väsentliga blir tydligt. Sätt enkla kläder på fackuttrycken. Använd korta meningar och strukturera texten så att den blir lättläst. Välj typsnitt efter vilken tidskrift du ska publicera i. Låt en person som har mod att använda röd penna läsa din text.

Förslag till sponsors SOPar

Omfattningen och urvalet av SOPar ska spegla den verksamhet som bedrivs och den organisation man arbetar i. Skriv de SOPar som passar i din organisation, snegla inte på andras. En SOP måste följas, så tänk noga igenom vilka moment du behöver en SOP för och hur du formulerar dig. En del rutiner kanske lämpar sig bättre för checklistor eller s.k. Working practices. Följande områden kan vara en utgångspunkt för planeringen av vilka SOPar som ska tas fram.

- Allmänna principer
- Investigator's Brochure
- Protokoll och amendment
- Informerat samtycke
- Läkemedelshantering
- Kvalitetskontroll - monitorering
- Kvalitetssäkring - audit
- Dokumentation och arkivering
- Studierapport
- Biverkningshantering
- Data Monitoring Committee
- Data management



De som under temadagen delade med sig av sina erfarenheter var Marita Calner (Socialstyrelsen), Gunnar Danielsson (Läkemedelsverket), Berit Westberg (Clinical Trial Advice), Angelica Lindén Hirschberg (Karolinska Universitetssjukhuset), Solveig Wennerholm (Universitetssjukhuset i Lund) och Agneta Weiland (Skribent och utbildare).

Helena Lomberg (NMCT) höll ihop dagen, som anordnades i samarbete mellan Läkemedelsakademin och Föreningen för klinisk prövning.

Lisbet Wahl



Nya diplomander

godkändes vid diplomeringsproven den 8-9 juni 2005.

Maria Almström (se bild nedan) är klinisk prövningsledare på Pfizer

Inga Fridén forskningssjuksköterska vid onkologkliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Pia Könberg forskningssjuksköterska / monitor vid Kliniska prövningsenheten, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset och

Monica Svensson klinisk prövningsledare på Organon

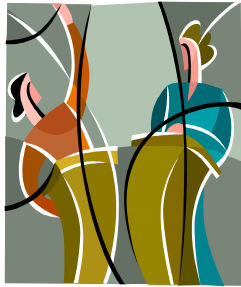
Till våren genomförs diplomeringsprov den 7-8 juni 2006 med sista ansökningsdag den 15 april.





GCPs relation till kvalitet i kliniska prövningar

I juninumret i år diskuterade styrelsen för Föreningen för Klinisk Prövning frågan om följsamhet till GCP automatisk ger god kvalitet i en klinisk prövning. Här fortsätter Mats Lörstad den viktiga debatten om kvalitet i kliniska prövningar.



Styrelsen för Föreningen för Klinisk Prövning har på ett förtjänstfullt sätt reagerat på mitt inlägg i Läkartidningen (Kliniska prövningar: GCP ger ingen kvalitetsgaranti) med artikeln "Leder följsamhet till GCP automatiskt till hög kvalitet i kliniska prövningar?" Jag uppskattar möjligheten att fortsätta diskussionen och förlitar mig på att det följande inlägget inte blir oemotsagt.

Trots att jag läst artikeln mycket noggrant hittar jag inget entydigt svar på den provocerande fråga man själv formulerat. Av den diskussion som genomförs i artikeln verkar det dock som om vi har ganska samstämmig uppfattning om orsaken till frågan, dvs att GCP inte ger någon garanti. Styrelsen skriver faktiskt att (i det följande använder jag kursivstil för citat från styrelsens artikel) ... *det är utövarna snarare än GCP i sig som är "boven i dramat"....* Men efter detta distinkta uttalande är artikeln mer utslätad.

GCP omfattar hela studieprocessen från design till slutrapport och uttalar krav på korrekt studiedesign och genomförande... Jomennisst, men om man inte detaljerat förklarar vilka moment som krävs för att detta ska kunna uppfyllas, blir den

slag i luften. Detta i synnerhet som man fostrat en kader av granskare, som verkar ha principen "att tänka rätt är stort, att hitta fel är större" som sitt mantra. Jag delar helt uppfattningen att utövarna skapar problemen; för mig är roten till det onda GCP-granskarnas bokstavsfundamentalism. Det har styrelsen vidimerat med skrivningen *Istället försäkrar man sig om "kvalitet" genom att blint följa de regler som är nedskrivna.* Och i den förhärskande mentala miljön faller det sig naturligt att regler, som inte är nedskrivna, inte heller behöver granskas, än mindre följas.

Visst är det sant att *Samtidigt kan en inspektion/audit, när man samlat in en stor mängd data, vara första tillfället att verkligen upptäcka ett systematiskt fel.* Men då måste man ju också undra varför man ägnar så orimligt stor uppmärksamhet åt att jaga de slumpmässiga, obetydliga felen.

Det är ett faktum att vi ofta skyndar igenom protokolldesign därför att vi jagar datum till "First Patient In". Det finns en risk för att man betalar för detta i slutändan. Enda sättet att försäkra sig om korrekta, trovärdiga data är att bygga in kvalitetstänkandet från början. Denna skrämmande beskrivning av verkligheten ger på köpet en hänvisning om var ansvaret för bristfällig kvalitetsförståelse ska sökas. I företag med kvalitetsproblem ligger vanligen ansvaret högst upp, för kliniska prövningar i forskningsledningen. Hårda managementkrav på ett snabbt "First Patient In" är ett säkert sätt att försvåra möjligheterna att producera vetenskapligt sunda data. Ledningens ansvar är i stället att säkerställa att förutsättningarna för att genomföra studien



är sådana att "Last Patient Out" kan göras utan att följas av mängder av ouppklarade frågor

En monitor bör ha tillräckligt med erfarenhet för att både själv förstå och kunna förmedla syftet med GCP till kliniken... Ett problem, som industrin själv skapar, har sin grund i att man ofta önskar ha med medicinska opinionsledare i prövarlistan. Det är väl inga överord att påstå att dessa höjdare inte utmärks av lyhördhet för åsikter och erfarenhet från unga monitorer. Om man nu, för att leva upp till den medicinska etikens krav, skulle bestämma att studiens kvalitet ska vara det högsta målet för studien, krävs det att prövarna genomgår en gemensam, omfattande träning och "kalibrering" före studiestart. I praktiken innebär detta krav, att opinionsledare skulle vara sällsynta i fas III-studier.

Utbildning av centerpersonal är alltså en viktig och ytterst central del av sponsorns GCP-uppgifter. Vi håller med om att här finns stora brister.. Så länge inte sponsorn kräver att prövarna genomgår en gemensam studiespecifik utbildning innan studiestart, kommer det heller inte att bli en standardiserad datainsamling. Ett primärt problem för att nå hög kvalitet i stora kliniska studier är att de ansvariga prövarna idag inte görs detaljerat medvetna om vad deras ansvar borde innebära, vilket självfallet inte är nämnt i GCP.

Prövarnas expertis utnyttjas inte på rätt sätt. Som ett exempel på hur man kan förebygga fel: prövarna ska självfallet engageras i att gemensamt fastställa de gränser, som kommer att användas för att bedöma vad som kommer att betraktas som, i sammanhanget, normala värden.

Dessutom ska det finnas klara överenskommelser om hur prövaren ska hantera de onormala värden som han/hon själv kan identifiera.

Dagens standardprocedur är att registrerade data i efterhand ifrågasätts av något rutinmässigt kontrollprogram, kopierat från en liknande studie av en icke medicinskt skolad data manager. Erfarenhet från vad framgångsrikt kvalitetsarbete betonar i andra industriella sammanhang, kan omtolkas till att om prövarna själva enats om vad som ska gälla, och vet att ansvaret för den korrekta mätningen är deras, och endast deras, så kommer den stora mängden "klargörande" frågor att kraftigt reduceras.

Min uppfattning är att GCP inte räcker som en allmän garanti för hög kvalitet på kliniska studier, mycket tack vare branschens otidsenliga, numera unika, trosvisshet till kvalitetseffekten av efterkontroller och inspektioner. Förståelse av vad som ligger bakom GCP-kraven kan ses som ett nödvändigt, men inte tillräckligt, kvalitetsvillkor för de små grupper av forskare, som genomför små studier i tidig fas. Men med de långa prövarlistor som gäller för internationella studier, borde en "Large Scale GCP" utformas för att täcka in de problem som skapas av den ökande komplexiteten.

För att nu inte tala om problemet med att deklarerat sin kvalitetsnivå..... men det är värt en egen mäsas!

Mats Lörstad
Linköpings universitet
matlo@ikp.liu.se

Håller ni med? Vad har ni för funderingar kring GCP i praktiken? Hör gärna av er till Prövningen i ämnet!



**”Vad görs efter den dubbelblinda kontrollerade prövningen?”
Läkemedelskongressen gick i år av stapeln den 24-26 oktober i Folkets Hus. Föreningen hade där en temadag kring**

Hur ser patientens läkemedelsbehandling ut efter studien?

Hur förbereder vi patienter i kliniska prövningar inför behandlingens slut? Lever vi upp till Helsingforsdeklarationens paragraf kring patientens behandling efter studieslut? Är patientinformationen tydlig nog? Vem tar kostnaderna?

Peter Höglund, Region Skånes Kompetenscenter för klinisk forskning i Lund reflekterade över frågorna och gav auditoriet ännu mer att reflektera över. Våra välplanerade kliniska prövningar utförs av ett selekterat antal prövare som i sin tur inkluderar patienter efter noggranna inklusions- och exklusionskriterier. Hur väl stämmer detta med intentionen att patienturvalet i prövningen ska spegla den målgrupp som förväntas behandlas med preparatet. Till planeringen av studien bör även planer för olika scenarier för studieavbrott finnas. Även för de patienter som fullföljer studien enligt protokoll bör tidpunkten för diskussion om behandling efter studieslutet planeras. Det kan bli tal om licensförskrivning, diskussion om vem som betalar eller när man kan bryta koden. Uppföljningsstudier kan förkomma som ett alternativ. Hur aktuell frågeställningen blir är förstås beroende på vilken sjukdom det gäller, studiens design, vilka behandlingsalternativ som finns och var man befinner sig i utvecklingen av preparatet.

Kort sammanfattat - planera i tid för vad som ska hända med patienterna när du är som mest upptagen av att avsluta din kliniska prövning och utvärdera resultaten

Hälsoekonomi är vetenskapen om allokering av knappa resurser för att förbättra hälsan

Freddie Henriksson, Novartis Sverige AB beskrev fördelar och nackdelar med att genomföra hälsoekonomiska utvärderingar i en dubbelblind klinisk prövning. I den hälsoekonomiska analysen jämförs kostnader och hälsoeffektivitet för olika behandlingsalternativ. I den kliniska prövningen vill man jämföra effekten av behandlingarna. Att mäta effektivitet respektive effekt ställer olika krav på design. För att mäta effektivitet krävs hårda endpoints medan man för effekt ofta använder sig av s.k. surrogat endpoints. Det kan därför vara svårt att tillgodose analyser för hälsoekonomi i studier före registrering. För den hälsoekonomiska analysen krävs ofta att data från olika källor sammanförs i simuleringsmodeller.

I fas IV studier blir hälsoekonomiska analyser mer tillförlitliga eftersom de bättre speglar den kliniska användningen av läkemedlen. Dessa studier är däremot svårare att genomföra eftersom incitamentet inte längre är lika stort. Olika aktörer såsom Läkemedelsförmånsnämnden LFN, Läkemedelskommittéerna och förskrivarna har olika bedömningskriterier och perspektiv. Numera är dock LFN den viktigaste mottagaren av hälsoekonomisk dokumentation och kan villkora ett beslut om subvention för att inhämta en hälsoekonomisk analys. Hittills har dock incitamenten för att genomföra hälsoekonomiska studier i fas IV varit små.

Att väga nytta mot kostnader - uppföljning av läkemedelsanvändning

Maria Fagerqvist, Läkemedelsförmånsnämnden (LFN), gav LFN ett ansikte med sin information om verksamheten och ärendehantering vid myndigheten. Till LFN, som funnits sedan oktober 2002, ansöks om pris och subvention



för läkemedel som registrerats hos Läkemedelsverket.

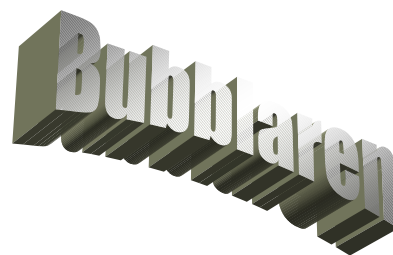
Kriterierna för beslut om subvention utgår från människovärdes- och behov/solidaritetsprinciper. Företagen ansöker och beslut ges inom 120 dagar. Besluten kan vara tidsbegränsade eller gälla en särskild patientgrupp. Beslut publiceras på myndighetens hemsida www.lfn.se där all information om regelverk och ansökningsförfarande finns. Information om subvention finns också tillgänglig i FASS. LFN utför även genomgångar av läkemedels-sortiment och har identifierat ett femtiotal terapigrupper som ska penetreras. Två testomgångar har gjorts inom sjukdomsområden som migrän och syrerelaterade symtom. Myndigheten ska se till att statlig subvention används kostnadseffektivt och gör bedömningar ur ett samhällsperspektiv.



Klinisk relevans av dubbelblinda prövningar

I en evidensbaserad sjukvård är det en grannlaga uppgift att överföra kunskap från kliniska prövningar till vardaglig klinisk praxis. *Thomas Kjellström, Internmedicin, Helsingborgs lasarett* gav sin syn på hur resultaten av kliniska prövningar kan införas i vården. Du bör läsa publicerade resultat med kritiska ögon. Fundera över om syftet stämmer med de slutsatser som dragits. Vilka patienter har inkluderats och hur stort är bortfallet? Kvaliteten är avhängig av hur väl patienterna är beskrivna med avseende på diagnostik, samtidig behandling, följsamhet och oönskade effekter. Bedömning ska också göras utifrån hur tydligt designen är beskriven och hur väl blindningen är utförd.

Lisbet Wahl



Förmågan att idag tänka annorlunda än igår skiljer den vise från den envise.

John Steinbeck



Kliniska prövningar under 25 år – Jubileumskväll

Jubileumskvällen i samband med årsmötet inleddes med att Solveig Wennerholm presenterade oss för kvällens jubileumstalare – en handfull personer med bred och lång samlad erfarenhet av kliniska prövningar, vilket utlovade ett par intressanta timmar.

Lisbet Wahl, som var med när idén om föreningen kläcktes, tog oss tillbaka till dess start, genom en underhållande liknelse av föreningen med, ja just det – en klinisk prövning! En enkät för att undersöka intresset för en förening blev en "feasibility study", föreningens första ordförande Sven-Erik Westerberg fick epitetet den förste ansvarige prövaren, inklusionskriterierna var få – intresse för kliniska prövningar och inbetald avgift på 25 kronor, inga exklusionskriterier förekom och inklusionstakten har varit en ny deltagare per vecka! Presentationen lockade till många skratt inte minst när Lisbet beskrev hur medlemsavgifter i föreningens begynnelse betalades in till hennes personkonto och hur hennes vänner engagerades i pappersarbetet vid medlemsutskick.

Avslutningsvis överlämnades "studiens" samlade dokumentation – de essentiella dokumenten - till föreningens nyvalda ordförande, Helena Lomberg, och en kopia till Inger Fagerhäll, att arkiveras i minst 15 år får förmodas...

Sighild Westman Naeser delade så med sig ur sin stora kunskapsbank och visade oss utvecklingen av riktlinjer och guidelines under det kvartssekel som gått. Hon

redogjorde både för internationella och nationella riktlinjer från Läkemedelskontrollmyndigheter såväl som Etikkommittéer, det sistnämnda med start från Nürnbergkoden från 1947, via Helsingforsdeklarationen fram till dagens Etikprövningslag med förordningar och föreskrifter, alla med ett gemensamt: att skydda forskningspersonerna. Sverige var tidigt ute med bl.a. etiska riktlinjer och det som var krav 1963 finns fortfarande med idag och är samma grund som vi arbetar efter nu. Sighild avslutade med att säga att man ska känna till systemet, veta vad som står i riktlinjerna och använda det man gillar. Om man inte gillar riktlinjerna så har man rätt att göra på annat sätt, men man måste motivera varför och det får inte vara sämre!

Ytterligare en person med bred erfarenhet av kliniska prövningar tog vid, **Carola Lemne**, som denna kväll fokuserade på förändringarna i vården de senaste cirka 15 åren. Antalet vårdplatser och antalet anställda i hälso- och sjukvården i Sverige har minskat dramatiskt samtidigt som antalet vårdtillfällen i det närmaste varit oförändrat. Den minskade luften i systemet, med mindre personal som fortsatt ska göra samma mängd jobb, gör att det extra arbete som kliniska prövningar medför tenderar att få mindre plats i den svenska vården och det blir svårare att rekrytera deltagande kliniker.

Carola menar också att de fördelar som Sverige tidigare haft som attraherat kliniska prövningar till Sverige, inte längre finns. God kvalitet på forskning, god GCP-kunskap och respekterade myndigheter, för att nämna några, finns förvisso fortfarande, men dessa faktorer

finns också i lika stor utsträckning i många andra länder. Hon ser dock andra faktorer som kan vara möjligheter för kliniska prövningar i Sverige såsom t.ex. gott IT-stöd på sjukhusen och ett sug hos sjukvårdspersonalen efter kompetensutveckling och efter att utföra uppgifter utanför rutinerna. Även biobanker tror Carola kan vara en fördel för oss, trots mer byråkrati och kontroll, eftersom det ger bättre översikt och potentiellt bättre åtkomst.

Avslutningsvis vädjande Carola Lemne om sunt förnuft – GCP har inneburit ett standardlyft där den akademiska forskningen har mycket att lära av industrin, men med överdrivet ”GCP-ande” kan industrin skjuta sig själv i sank – en dålig idé, utprovad med 100% GCP är fortfarande en dålig idé!

Jubileumskvällens avslutningstalare var **Gary Jansson** och **Peter Höglund** som siade om upplägg av kliniska prövningar 25 år framåt i tiden, då de tror att nya effektiva studiedesigner har implementerats, med mer avancerade statistiska metoder. Begrepp som presenterades var förutom de mer kända interimanalyserna också gruppsekventiell, adaptiv, tailor-made och seamless design. Metoderna kan möjliggöra tidigare avslut av studier och därmed snabbare tillgängliga resultat, kan kräva färre patienter och bli billigare. Under studiens gång kan också utvärderas om studien är korrekt upplagt t.ex. med avseende på patientantal och val av endpoint. Nackdelarna är att det finns en ökad risk för bias och metoderna medför en del statistiska problem. Det kan också medföra en slapphet i studiedesignen. Gary och Peter menade att metoderna kräver

ytterligare forskning och utveckling men tror att de rätt använda har en plats i framtidens studier, som ett komplement till ”vanliga” kliniska prövningar.

Efter att samtliga kvällens talare intagit podiet för en sista sammanfattande runda av frågor serverades snittar, och föreningens medlemmar minglade och pratade vidare om kliniska prövningar förr, nu och i framtiden!

Katharina Erixon





Frågor och Svar...

Välkommen till **Frågor och Svar** spalten där vi tar upp aktuella frågor som rör det kliniska prövningsarbetet. Frågor från läsekretsen diskuteras och svaren stäms av i styrelsen, där såväl **Läkemedelsverket, som etikprövningsnämnderna, läkemedelsindustrin, sjukvården och apoteken är representerade.** Välkommen att skicka dina frågor till **Helena Lomberg, styrelsens ordförande och ansvarig för frågespalten, under adress**

helena.lomberg@nmct.com

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

Fråga 1: Vid fler och fler sjukhus används idag elektroniska journaler och det saknas riktlinjer för hur detta ska hanteras vid monitorering och källdataverifiering.

Många kliniker går inte med på att skriva ut journalanteckningar för den tid patienten är med i studien. Hur hanteras detta? Kan det accepteras att monitorn får tillgång till den elektroniska journalen och därmed får en möjlighet att gå in i journalanteckningar även från andra patienter som inte berör studien eller måste dessa kliniker uteslutas?

Svar 1: Vi ser ingen anledning att en klinik som inte vill skriva ut elektroniska journalanteckningar för källdataverifiering skulle behöva uteslutas. Kravet är att monitorn skall ha tillgång till journalen för att kunna fullfölja sina, för studien, så viktiga uppgifter. Hur detta skall ske bör bestämmas i samråd med prövaren. Dock måste monitor ha ett eget tillfälligt, begränsat samt studiespecifikt lösenord så att monitors läsning av journaler är spårbar och att det därmed inte uppstår oklarheter i vilka journaler monitorn gått in i. Att monitorn skulle använda någon av klinikpersonalens lösenord är inte acceptabelt.

I vanlig ordning godkänns tillgång till journalen av patienten som skriver under det informerade samtycket och av journalansvarig på kliniken som skriver under sekretessförbindelsen. Görs källverifikationen direkt mot den elektroniska journalen förutsätter detta förstås att monitorn endast går in i de journaler som berör studien. Vi förordar utskrift av en "audit trail" som sedan kan förvaras med övrig studiedokumentation som bevis på att monitorn inte obehörigt varit inne i journal som inte har med prövningen att göra.

Fråga 2: I de fall där elektroniska journalanteckningar skrivs ut inför monitorering uppstår problemet att vi inte vet vad som saknas då det är läkaren som "väljer" vad som ska skrivas ut. Vi kan alltså inte leta efter information som inte av prövaren ansetts ha med studien att göra men som kanske är av betydelse. Hur hanterar vi detta?



Svar 2: Arbetet bygger på ett ömsesidigt förtroende mellan monitorn och prövaren och har ju inte förändras för att vi nu har elektroniska dokument. Skulle prövaren och monitorn enas om att journalanteckningarna skrivs ut inför monitoreringen föreslår vi att monitorn specificerar vilken information som behöver granskas. Men eftersom det är monitors ansvar att försäkra sig om att relevant information kommit henne/honom till del föreslår vi att monitorn sedan slumpmässigt verifierar data från några patienter genom att tillsammans med prövaren gå in i den elektroniska journalen. Därmed får monitorn en kontroll på att relevant information har skrivits ut.

Fråga 3: Vi har gjort en stor enkätundersökning och vill av utrymmesskäl scanna formulären och endast spara dokumenten i detta format. Kan scannade originaldokument som lagras på CD ROM ersätta själva originaldokumentet?

Svar 3: Eftersom den här frågan inte är helt lätt har vi diskuterat med LV och vår gemensamma uppfattning är att om man scannar in dokument räcker det att enbart spara dokumenten i elektroniskt format förutsatt att man kan garantera att man kan återskapa data om minst 15 resp. 10 år (LVFS 1996:17,19 kap samt LVFS 2003:6, 8 kap). Svaret på din fråga blir således att ja, existerande källdata i pappersformat kan av utrymmesskäl överföras till elektroniskt format inför förvaring och därmed uppfylla GCP-kraven.

Vårt svar har stöd i GCP där man allmänt talar om dokumentation för att kunna rekonstruera en studie och original nämns endast i samband med CRFen. I ICH GCP 1.52 ger man exempel på källdata och nämner ” ...copies or transcriptions

certified after verification to be accurate copies, microfiches, photographic negatives, microfilm or magnetic media”. Arkivlagen tillåter elektronisk förvaring av dokument.

En större fråga är när källdata från begynnelsen finns i elektroniskt format. Denna diskussion lämnar vi till ett annat tillfälle.

Fråga 4: I vintras stötte vi på patrull hos en regional etikprövningsnämnd (REPN) avseende märkning av blodprover som skickas utomland för analys. Vanligtvis märker vi proverna och den tillhörande beställningsblanketten med patientens studienummer, initialer och födelse-datum. Etiknämnden godkände inte märkningen vilket resulterade i att vi, i den studien, märker proverna endast med patientnumret och födelseår. Nu står vi i begrepp att starta ännu en studie och funderar på hur vi skall göra. För att inte riskera hopblandning av proverna, vill vi följa våra normala rutiner dvs. också märka med initialer. Vad säger PUL?

Svar 4: Bestämmelser som rör själva hanteringen av provet finns att läsa i Biobankslagen. Personuppgiftslagen (PUL) hanterar personuppgifter. Det är inte helt lätt att utifrån befintlig lagtext ge ett entydigt svar på din fråga. Prover som skickas för analys till annan enhet, inom eller utom landet, skall skickas så att prov och personuppgifter inte röjer provgivarens identitet. Prov-Id ska inte innehålla data som lätt kan identifiera provgivaren, så frågan är om provgivarens identitet kan röjas när också initialer följer med märkningen.



Eftersom möjlighet att röja identiteten bl.a. beror av vilka analyser som skall göras (rutinanalyser eller ovanliga analyser), hur vanlig sjukdomen är etc. måste man ha mer information för att kunna ge råd. Vi föreslår därför att du rådfrågar berörd REPN. Detta är ett exempel av många som ger utrymme för den enskilde REPNs tolkningar och som inte alltid stämmer överens med en annan nämnds bedömning.

Som vi tidigare framfört trycker styrelsen på för att få fram någon form av enhetlig policy för alla REPN med gemensam kravspecifikation av hur lagar och förordningar skall uppfyllas.

I juninumret av Prövningen diskuterade vi biobanker och hänvisade då till ett principdokument som framtagits av en grupp inom landstinget, Landstingets Biobanksprojekt. I denna grupp har också LIF varit representerad. Dokumentet syftar till att ta fram nationella principer till grund för en enhetlig hantering av biobanksprover dit prover i klinisk prövning räknas. Vi rekommenderar dig att läsa det dokumentet. Även om du inte hittar svar på din specifika fråga, klargör det en hel del i ämnet. Dokumentet har ännu inte godkänts av alla berörda parter men finns att tillgå genom karin.eriksson@lif.se

Ett annat policy dokument i ämnet, initierat av vetenskapsrådet, finns att tillgå under adressen www.vr.se, se publikationer sök sid 562.

När det gäller genetiska analyser kan det vara extra viktigt att patientens identitet inte kan röjas och det kan då vara aktuellt med dubbelkodning. För information om kodning av genetiska prover kan vi

rekommendera läsning av "Position paper on terminology in pharmacogenetics" (EMA/CPMP/3070/01).

Fråga 5: I våra studier får vi väldigt många provsvar från olika laboratorier (klinisk kemi etc). Ansvarig provvare granskar svaren och signerar dem. Nu kräver monitorn att provvaren förutom att signera också ska datera varje provsvar. Det kan vid varje provtillfälle bli en ansevärd mängd provsvar att såväl signera och datera. Vår provvare klagar och menar att det räcker att signera. Samtliga svar skrivs in i CRF där provvaren bedömer om det är en kliniskt signifikant avvikelse. Han anser att det viktigaste är vad han gör med patienten. Vad anser styrelsen?

Svar 5: Det är viktigt för patientens säkerhet att provvaren granskar provsvaren omgående när dessa finns tillgängliga. Datum är beviset på när granskningen skett. Att varje enskilt labsvar skall signeras och dateras ser vi som slöseri med såväl provvare som monitors tid. Det måste finnas utrymme för dialog monitor och provvare emellan för att finna praktiska lösningar som uppfyller GCP-kraven, dvs. som i detta fall dokumentation över att patientsäkerheten tillvaratagits. Ett sätt att lösa ert problem skulle kunna vara att provvaren skriver en rad om att samtliga prover tagna en viss tid/dag är granskade och att inga kliniskt signifikanta resultat föreligger (om så är fallet), som han/hon sedan signerar och daterar. Skulle något resultat falla utanför normalgränsen



eller utgöra annan signifikant förändring måste just detta svar kommenteras och naturligtvis åtgärdas gentemot patienten. Vi vill understryka att rutiner för bedömning och signering av provsvar ofta finns som väl utarbetade och fungerande rutiner i sjukvården. Följs dessa bör kravet på patientsäkerheten vara uppfyllt. Kan man från t.ex. journaltext verifiera att provsvaren granskats och när i tiden detta skett är ju GCP-kravet uppfyllt, dvs. det finns dokumentation över att patientsäkerheten tillvaratagits.

Helena Lomborg

för Styrelsen för Föreningen Klinisk Prövning



Årets stipendiat

Förening för klinisk prövning delar ut ett årligt stipendium till en person som genom sina insatser aktivt främjar utvecklingen inom klinisk prövning.

Solveig Wennerholm delade ut årets stipendium till en förtjänstfull person. Detta blev i år den nyvalde styrelseordföranden Helena Lomborg. Solveig motiverade valet enligt nedan:

”År 2005 har Föreningen beslutat dela ut stipendiet till en person som har arbetat med klinisk prövning i många år. Personen har arbetat i olika roller men alltid med en brinnande låga större än de flestas för området klinisk prövning.

Den här personen är mycket färgstark som man inte tar där man satt henne. Hon arbetar för klinisk prövning när vi andra fortfarande befinner oss i nattsömnen. En person som märks i mängden och som deltar flitigt i debatten i frågor om klinisk prövning. Den här personen har under de senaste åren sett till att specifika frågor från Föreningens alla medlemmar fått väl genomtänkta, väl underbyggda svar.”



**EN GOD JUL ÖNSKAR VI
PÅ REDAKTIONEN!**



Redaktionens hörna

Deadline för bidrag till första numret under 2006 är:

15 februari

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

Redaktionen E-post:

mra@biolipox.com
katharina.erixon@schering.de
lisbet.wahl@karolinska.se

Ansvarig utgivare: Andreas Furängen

Skribenter detta informationsblad:
Lisbet Wahl, Helena Lomberg, Solveig Wennerholm, Katharina Erixon, Per Lundström och Mats Lörstad.

Bilder:Microsoft Office: sid 2,4, 6, 8, 9, 12, 14, 19; Foto: Anders Anjou, Nyhetstjänst AB sid 8 och 18



B *Porto
betalt*

Föreningen för klinisk prövning
Apotekarsocieteten
Box 1136
111 81 Stockholm