

# Prövningen

Informationsblad från Apotekarsocieteten's sektion för klinisk prövning december 2013

## Ordförande har ordet

Året närmar sig sitt slut och då är det intensiva perioder för många – vilket också gäller för styrelsen i Sektionen för klinisk prövning. Årsmötet ska förberedas och i det arbetet ingår det en planering av verksamheten för 2014 och en bit in i 2015. Allt detta är gjort och den 3:e december hade vi årsmötet i Läkarsällskapets lokaler. Mötet avlöpte väl och mötet godkände verksamhetsberättelsen för 2013 och planen för 2014. Årsmötet är inte det av våra möten som är mest välbesökt – men har ni möjlighet att vara med nästa år så försök gärna – det är en god chans att påverka kommande temadagar, after work, kurser m.m.

Detta år är det fyra som tackar för sig i styrelsen (Östen Karlsson, Anne Börjesson-Hansson, Kerstin Granberg och Henny Gustafsson). Henny och Östen har varit med i många år medan Anne och Kerstin på grund av förändrade arbetssituationer bara kunde vara med ett år. Många tack till er alla för alla goda insatser under de åren ni varit i styrelsen och bidragit till att våra medlemmar får ökad kunskap, tillgång till mallar, etc.

Vi hälsar sex nya styrelsemedlemmar välkomna. Fem av dessa var valberedningens förslag och de är Katarina Berndtsson Blom, Sven Anders Benjegård, Marja-Liisa Lammi Tavelin, Karin Leire och Marie Carlsson. Under själva årsmötet blev dessutom Anders Hellgren föreslagen av en sektionsmedlem fristående från valberedningen. Alla dessa sex nya krafter hälsar jag hjärtligt välkommen till styrelsen.

Valberedningen har under många år gjort ett gediget arbete. Två av dess medlemmar, Anders Karlsson och Anders Hellgren, avgår nu från valberedningen – många tack för verkligen gedigna insatser under många år! Vi hälsar Helena Lomberg och Solveig Wennerholm välkomna som nya i valberedningen!! Vill också tacka Gunnar Danielsson som tar över ordförandeskapet i valberedningen efter Anders Karlsson.

Vid sidan av årsmötesförberedelser har det arbetats intensivt med att få till en temadag om patientrekryte-

ring. Dagen blev verkligen lyckad och återges på annat ställe i detta nummer.

Vår praktiska situation i dagligt arbete är att vi har att hantera ett antal frågeställningar. En del tänker man egentligen inte på eftersom de är så naturlig del i vår vardag och en del tänker vi inte på eftersom vi tycker lösningen är så självklar. Under Q&A i detta nummer återges en situation som kan anses vara självklar – och visade sig ha en naturlig lösning. Dock var det långt ifrån självklart från inblandade personer när situationen inträffade. Jag tänker på en patient som blev felaktigt inkluderad i en klinisk prövning (uppfyllde inte inträdeskriterier men blev trots detta randomiserad).

Patienter som inte borde vara med i en klinisk prövning men som ändå kommit med är alltid en utmaning. Har patienten dessutom skött sig väl och alla data är tillgängliga blir utmaningen inte mindre. Men – beslut är inte självklara för vi gör inte en klinisk prövning för att behandla patienter – vi gör den för att få kunskap om nya behandlingsalternativ. Och vi behöver veta vilka patienter som ska omfattas av eventuellt nya rön – och dessa ges genom inträdeskraven till studierna (åtminstone inklusionskriterier, exklusionskriterier kan diskuteras).

Synpunkten att alla randomiserade patienter ska vara med i effektutvärderingen (om vi antar att vi vill analysera enligt "intention-to-treat" principen) finns där. Men – skrivningar i ICH/E9 inte bara öppnar för möjligheter att ta bort en felinkluderad patient utan kan till och med tyckas indikera att så borde göras. Har vi inte för avsikt att ge framtida behandlingen till en patient som är med i prövningen – varför ska då denna patients data bidra till beslutet om den nya behandlingsstrategi är bra?

Å min egen och styrelsens vägnar ber jag att få önska trevliga helger framöver och ett gott slut på 2013 samt ett gott 2014!

*Mikael Åström*

 Apotekarsocieteten

Box 1136, 111 81 Stockholm. Tel 08-723 50 00.  
Fax 08-20 55 11. hemsida: [www.apotekarsocieteten.se](http://www.apotekarsocieteten.se)

Bidrag till nästa nummer senast den 7 mars 2014.

**Ansvarig utgivare:** Birgitta Karpesjö

**Layout:** Sanna Henriksson

# Redaktionen



Peter Asplund ([Peter.Asplund@quintiles.com](mailto:Peter.Asplund@quintiles.com))  
Terése Brunsell ([terese.brunsell@bredband.net](mailto:terese.brunsell@bredband.net))  
Annica Jarl ([annicajarl@hotmail.com](mailto:annicajarl@hotmail.com))  
Lisbet Wahl ([lisbet.wahl@pfizer.com](mailto:lisbet.wahl@pfizer.com))  
Karin Johansson ([karin.ie.johansson@tele2.se](mailto:karin.ie.johansson@tele2.se))  
Sara Vincent ([sarajvincent@hotmail.com](mailto:sarajvincent@hotmail.com))  
Emma Larsson ([Emma.k.larsson@vgregion.se](mailto:Emma.k.larsson@vgregion.se))  
Heidi Grill Magnusson ([heidisgrill@hotmail.com](mailto:heidisgrill@hotmail.com))  
Eva Adas (frågor och svar)  
[Eva.adas@pfizer.com](mailto:Eva.adas@pfizer.com)  
Karin Leire (frågor och svar)  
[karin@leire.com](mailto:karin@leire.com)

## Innehåll

Ordföranden har ordet .....	1	Temadag Patientrekrytering till	
World Medical Association (WMA) .....	3	kliniska prövningar .....	9
Lokal aktivitet i Skåne firar 5-årsjubileum		Notiser .....	10
med "TMF och essentiella dokument" .....	4	Frågor och svar .....	12
Nytt regionalt nätverk inom klinisk		Kalendarium .....	13
prövning har startat .....	5	Kloka ugglan .....	12
Nätverksträff i Malmö .....	6		
Stödorganisationer för klinisk forskning			
inom akademien .....	7		

### Fakta om Sektionen för klinisk prövning

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

Sektionen har idag mer än 1200 medlemmar och är den största av Apotekarsocietetens tretton sektioner.

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

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

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

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

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

### Sektionens styrelse 2013

**Mikael Åström**, ordförande, AstraZeneca, Mölndal

**Gunn Johansson**, Neurologiska kliniken/LAR, Universitetssjukhuset, Linköping

**Tobias Bäckström**, Takeda Pharma AB, Solna

**Annica Jarl**, Stockholm

**Ewa Berndtson**, Abbott Scandinavia AB, Solna

**Helena Risinggård**, GlaxoSmithKline AB, Solna

**Suzanne Kilany**, Norma, Lund

**Helena Lindberg**, Läkemedelsverket, Uppsala

**Karin Leire**, Northern Europe TFS, Stockholm

**Katarina Berndtsson Blom**, Ladulaaskliniken, Skene

**Sven Anders Benjegård**, Gothia Forum, Göteborg

**Marja-Liisa Lammi Tavelin**, Clinical Trial Unit, Umeå

**Louise Lunt**, adjungerad, Läkemedelsakademien, Stockholm

# World Medical Association (WMA)

World Medical Association (WMA) är den internationella läkarorganisation till vilken 102 nationella läkarorganisationer är anslutna. WMA har genom åren tagit fram flera etiska standarder såsom bl.a. Genevekonventionen och Helsingforsdeklarationen.

Helsingforsdeklarationen har i uppgift att vägleda forskare i de etiska frågeställningar som gäller i sammanhang där man bedriver forskning på människor. Deklarationen antogs för första gången 1964 och har, inte helt okontroversiellt, kommit att bli en av hörnstenarna i modern forskningsetik. Lagom till dess 50-årsjubileum antogs nyligen den 7:e upplagan.

## Historisk bakgrund

Efter andra världskriget, då alla de hemskheter som förekommit i utrotningslägren blivit kända, ställdes flera krigsförbrytare inför rätta i de s.k. Nürnbergrättegångarna. I en av dessa rättegångar anklagades 23 läkare för krigsförbrytelser. I domen, där bl.a. sju dömdes till döden, skrev man även in etiska riktlinjer som skall gälla då man genomför "mänskliga experiment". Dessa fick namnet Nürnbergkoden.

Nürnbergkoden blev dock aldrig ett internationellt accepterat regelverk. En av anledningarna var de mycket hårda krav på samtycke från forskningspersonen som gjorde att man inte kunde genomföra försök på bl.a. barn. En annan var det faktum att det inte fanns en organisation bakom, vilket begränsade dess spridning.

Efter den första versionen av Helsingforsdeklarationen 1964 har den uppdaterats vid sex tillfällen. Två mer omfattande revisioner kom 1975 och 2000.

År **1975** tillkom bl.a. krav på granskning av forskningen av en oberoende kommitte. Man utvecklade också krav gällande det informerade samtycket samt att den experimentella behandlingen jämfördes mot "available care". Det slogs också fast att "concern for the interests of the subject must always prevail over the interests of science and society".

Diskussionerna kring den version som kom **2000** kom framförallt att beröra paragraferna som handlade om användning av placebo och rätten att efter studien bli behandlad med den behandling som visat sig bäst i studien. Dessa två paragrafer fick 2002 och 2004 var sitt tillägg. Även om "placebo-paragrafen" egentligen inte var någon förändring jämfört med den tidigare versionen, blev den nu mycket debatterad. Bland annat FDA ansåg att man begränsade användningen av placebo och valde att inte ställa sig bakom den nya versionen. Detta ledde till att FDA numera kräver att utländska studier skall ha genomförts i enlighet med GCP. Tidigare var kravet att de skulle vara genomförda i enlighet med Helsingforsdeklarationen.

I **2008** års version tillkom kravet att studierna skall "annonseras" i en publik databas vid studiens start.

## Årets version, 2013, innehåller följande nyheter:

- + Att det måste finnas ett försäkringsskydd om något inträffar i studien
- + Att en sammanfattning av studieresultaten skall skickas in till etikkommitté
- + Omarbetning av texter som berör utsatta patientgrupper, tillgång till den/de interventioner som visade sig vara bäst i studien samt placebo-paragrafen
- + Layouten (rubriker)

## För vem gäller Helsingforsdeklarationen?

Även om Helsingforsdeklarationen primärt är skriven för läkare uppmanar WMA att även övriga som deltar i forskning på människor skall anamma deklarationen.

I de GCP-riktlinjer som finns (ICH GCP, WHO GCP och ISO 14155:2011) står att man skall följa deklarationen och det samma gäller EU-direktiv och LVFS, d.v.s. Helsingforsdeklarationen är applicerbar för oss alla som deltar i kliniska provningar.

*Anders Hellgren*

PS. Deklarationen är bara fyra sidor lång så det är alldeles lagom att läsa dokumentet under en kafferast.



# Lokal aktivitet i Skåne firar 5-årsjubileum med "TMF och essentiella dokument"

En kulan novemberdag samlades deltagare i Lund för att medverka i en ny lokal aktivitet. **Solveig Wennerholm** hälsade välkommen till 5-årsjubileet av denna mötesform med en kort exposé över mötesteman sedan 2008:

- + Electronic Data Capture,
- + CRA-rollen i kliniska prövningar,
- + Patientrekrytering och sociala medier,
- + Gråzoner i kliniska prövningar – hur gör vi?
- + och årets tema Trial Master File.

Syftet med aktiviteterna har varit – och är – att lyfta och medvetandegöra dagsaktuella frågor inom klinisk prövning och belysa dem ur olika synvinklar. Det är glädjande att mötena varit välbesökta, i genomsnitt 86 deltagare, och så även denna gång. Vi är stolta över att flera valt att resa från såväl Stockholm, Göteborg, Linköping och Danmark för att medverka som deltagare eller föreläsare.

Årets tema var alltså **TMF (Trial Master File)** och essentiella dokument, som presenterades ur olika perspektiv:

**Vivian Kristoffersson**, Ferring Group, gav sponsorns syn på dessa viktiga dokument, från vilka man ska kunna utvärdera genomförandet av den kliniska prövningen och kvaliteten på genererade data. Hon diskuterade tre frågor:

**När?** TMF sätts upp före start hos både sponsor och provare.

**Var?** Dokumenten finns hos sponsor, hos provaren och kan till viss del även finnas hos monitor under studiens gång. En genomgående rekommendation är att upprätta en plan i början och följa den så att TMF alltid finns tillgänglig för inspektion och audit.

**Hur?** En komplett TMF omfattar Investigator site file, Sponsor TMF och CRO dokumentation. Dokumenten kan finnas i antingen elektroniskt format eller pappersdokument. Hon påpekade att man måste beakta de krav som ställs på elektroniska dokument, såsom versionshantering, back-up, behörighetstilldelning.

Nästa talare var **Yvonne Kulstad**, TFS, som representerade CRO-företaget. Liksom Vivian ansåg Yvonne att TMF ska påbörjas från dag 1 och strävan är att man hela tiden ska vara förberedd för en eventuell inspektion. Innehållet i TMF finns, som är välbekant för de flesta, väl beskrivet i ICH GCP guidelines, kapitel 8. Utmaningar som CRO-företagen står inför är att företagens SOPar ofta är många och tidskrävande att läsa in sig på. I stora företagsorganisationer kan det ibland finnas flera projektledare att förhålla sig

till, och dessutom flera CRO involverade. Då fyller en kommunikationsplan en viktig roll för alla inblandade, för att säkerställa att alla dokument skickas till rätt person. Till syvende och sist: det krävs en plan för TMF, eftersom **"No TMF – No study!"** TMF är dessutom företagets slutprodukt som ska till marknaden!

**Hanna Åberg**, RCC Syd, tog därefter vid för att ge forskningssjuksköterskans perspektiv. Prövarpärmen är provarens ansvar, och provaren ska se till att hålla den uppdaterad. Kliniken får alltid en färdig pärm om det är en företagssponsrad studie. Så är inte alltid fallet i prövarinitierade studier och Hanna rekommenderade att sätta upp index enligt ICH GCP och använda de generiska mallar, som finns på Apotekarsocieteten och LIF:s hemsidor. Delegeringslistan ska visa specifika prövningsrelaterade arbetsuppgifter för varje enskild deltagare och hållas uppdaterad. Även Screening log och Enrolment log ska vara levande dokument, som uppdateras under studiens gång. Det kan ibland vara svårt att dra gränsen för vilka patienter som ska noteras på screeninglistan. GCP-inspektör Gunnar Danielsson rekommenderade att alla patienter som kallas till klinikbesök ska noteras på screeninglistan, dvs inte dem som man eventuellt bara haft telefonkontakt med. För att känna sig säkrare i sin roll som forskningssjuksköterska rekommenderade Hanna en monitoreringskurs med inriktning mot prövarinitierade studier och Diplom i klinisk prövning.

Det var nu auditören **Anders Hellgrens** tur att förmedla sina auditfynd. Anders inledde med att rekommendera EMA:s Reflection papers, som ger en tolkning och förklaring till regelverket. Dessa finns på EMA:s hemsida där man även finner GCP-frågor med svar och kan ta del av vanliga inspektionsfynd, såsom inkomplett TMF och oklart flikssystem. Icke att rekommendera är hängmappsystem!

Ett vanligt fynd vid audit är att företagen inte kan visa upp en fullständig TMF. Bristfälliga index ger följdproblem, och dessa bör ses över så de blir tydliga och används på samma sätt av alla involverade. Dokumenten saknar ofta identifikation och versionsdatering i sidhuvudet/sidfoten. Detta kan ju tyckas vara mycket enkelt att förebygga liksom att sätta etikett på pärmarna, vilket ibland saknas. Observera att även training records och SOP är en del av TMF.

En återkommande fråga är vilken korrespondens som ska tas med i TMF. Svaret är den som behövs för att kunna rekonstruera!

En rekommendation är att dela upp ISF (Investigator Site File) i tre delar med sekventiell ordning:



1. Bakgrundsdocument, t ex protokoll, tillstånd, avtal
2. Arbetsdocument för det löpande arbetet, t ex delegeringslista, patientidentifikationslista, lagerlistor för studieläkemedlet
3. SAE, SUSAR

**Gunnar Danielsson**, GCP-inspektör, tog därefter vid och inledde med en historisk tillbakablick. På 70-talet var TMF ännu ett okänt begrepp, men företagen kunde ge klinikerna ett förslag på vilka dokument som skulle sparas, som hjälp vid genomförandet av studien. Vid den tiden rymdes dessa dokument lätt i en enda pärm.

TMF kan vara väldigt komplicerad och de essentiella dokumenten enligt ICH GCP utgör bara en del av dokumentationen. Det faktum att sponsorn ofta är lokaliserad på flera orter och flera CRO är involverade försvårar överblicken. Det är därför viktigt med avtal som tydligt definierar ansvarsområden, t ex "Ansvar för TMF" är alltför ospecifikt!

Gunnar menar att man ska betrakta TMF som en bok som berättar hur studien är genomförd. TMF ska uppdateras i nutid, dvs i samband med händelserna under studiens gång. Alltför ofta görs uppdateringarna i stället i efterhand. Ett annat vanligt fel är att ett och samma dokument finns på flera ställen. Vid studiens slut ska TMF finnas i sin helhet hos sponsorn. Inspektionsfynden visar att de vanligaste felen är relaterade till en inkomplett TMF, och hade man lyckats hålla filen uppdaterad fortlöpande skulle mycket vara vunnet.

**Östen Karlsson**, AstraZeneca, avslutade kvällen med att berätta om bakgrunden och grundprinciperna till de generiska mallar vi alla kan använda oss av. Bakgrunden var den accelererande byråkratin, som försvårade vardagen för de studieintensiva kliniker som skulle arbeta med ett flertal mallar från olika företag. År 2009 bildades en arbetsgrupp med representan-

ter från Apotekarsocieteten, LIF, läkemedelsföretag och CRO. Målet med arbetet var att ta fram ett fåtal viktiga mallar för kliniska prövningar, med minimalt, men tillräckligt, innehåll för att uppfylla kraven. På baksidan av respektive mall finns dessutom föredömliga instruktioner om hur och varför formuläret ska användas. Läkemedelsverket har varit med i arbetet och gett input, och rekommenderar mallarna på sin hemsida. Mallarna nås enkelt på [www.lif.se](http://www.lif.se) eller [www.apotekarsocieteten.se](http://www.apotekarsocieteten.se). Ingen behörighet eller inloggning krävs. De mallar som finns idag är CV, Screening log, Temperature log, Subject Enrolment and Identification log, Signature and Delegation log, Origin of Source data, Resursintyg till EPN och Amendment to FDA 1572 Form. En återkommande fråga är om företagets mallar måste användas? Svaret är varje gång nej, de generiska mallarna kan med fördel användas. Det är innehållet – inte layout eller loggan – som är avgörande. Hittills har dessa mallar uppdaterats av arbetsgruppen i takt med att regelverket har förändrats. Arbetsgruppen har emellertid nu upplösts, eftersom ett internationellt arbete har påbörjats för att ta fram gränsöverskridande generiska mallar. Vi kan med spänning se fram emot den första mallen, CV, som snart lär vara klar. Frågan är om dessa internationella mallar blir lika lätta att arbeta med som de svenska?

Så var kvällen till ända och förhoppningsvis kände alla deltagare att de fått lite tips, idéer och ny kunskap att ta med sig hem. Solveig Wennerholm, som är motor i organisationskommittén, avtackades med blommor och applåder för sin stora insats under de 5 år som gått – och det är allas förhoppning att Solveig stannar kvar på sin post inför framtida möten!

**Agneta Hellsing**, Ferring Group  
**Liz Jergle Almquist**, FoU-centrum Skåne

---

## Nytt regionalt nätverk inom klinisk prövning har startat

I samband med Gothia Forums konferens på Svenska Mässan i Göteborg, samlades den 22 oktober ett 50-tal entusiastiska personer till en kick-off för ett regionalt nätverk för alla som är aktiva inom klinisk prövning i Västra Götaland. Efter en kort introduktion från några av initiativtagarna, fick deltagarna möjlighet att mingla och diskutera förväntningar och möjligheter med det nya nätverket. En enkät delades ut där önskemål om antal träffar, tider och innehåll kunde sammanställas. Stämningen var mycket god och många uttryckte sin uppskattning över initiativet.

En sammanställning av informationen som samlades in under kvällen visar att intresset är stort och att

en majoritet önskar träffas två gånger per år under eftermiddag/kvällstid. Ett brett spektrum av förslag på inriktning för nätverket och innehåll vid nätverksträffar togs också emot och ger en god grund för fortsatt arbete.

Nästa nätverksträff är preliminärt inplanerad till april 2014. Information kommer att skickas ut via Apotekarsocieteten samt publiceras på LinkedIn (gruppen "Nätverk för kliniska prövningar i Västra Götaland").

Har du frågor, är intresserad av att ingå i nätverket eller vill vara med och arbeta aktivt är du välkommen att höra av dig till [kliniskaprovningarvgr@gmail.com](mailto:kliniskaprovningarvgr@gmail.com).

**Emma Larsson**

# Nätverksträff i Malmö

**NORM, Nordic Monitoring Network, vänder sig till alla som monitorerar akademiska studier i de fem nordiska länderna. Syftet är att skapa kontakter och rutiner som ska underlätta och optimera monitorering av akademiska multinationella studier.**

Det första mötet hölls i Köpenhamn för ett år sedan. Det följdes nu upp av ett andra möte den 9-10 oktober i Malmö, och som värd stod FoU-centrum Skåne. Intresset var stort, det var 31 deltagare, varav nio från Danmark, nio från Norge, elva från Sverige och två från Finland.

Mötet inleddes på kvällen den 9 oktober med en gemensam middag på restaurang Atmosfär där vi fick njuta av god mat och, inte minst, gavs tillfälle att lära känna varandra under lättsamma former. Morgondagen inleddes med att NORMs styrgrupp uppdaterade deltagarna om årets arbete. Styrgruppen består av Lena Liliebladh, Dag Grönvoll, Annette Jørgensen och Lena Nybond (inte närvarande), som under året har arbetat med de uppgifter som beslutades vid det första mötet. En kontaktlista har nu upprättats, som innehåller alla monitoreringsenheter vid de olika universitetssjukhusen och finns tillgänglig inom NORM. I samband med NRIs kongress i Bergen i maj hade NORM en workshop som utmynnade i ett utkast till en guideline för monitorering av nordiska multicenterstudier. En ansökan har skickats till NTA, Nordic Trial Alliance, om ekonomiskt stöd, som framför allt ska möjliggöra möten av detta slag. Besked väntas från NTA vid årsskiftet.

Två föreläsare var inbjudna till mötet: Katarina Norrby från GSK, och Charlotte Elfving Hansson, Ferring Pharmaceuticals A/S. Katarinas intressanta presentation handlade om risk-baserad monitorering. Både FDA och EMA har skrivit en guideline/reflection paper om detta ämne. Dokumentens viktigaste budskap är att fokus ska vara på kritiska data, patientens säkerhet och integritet. Helt i linje med ICH-GCP, som ju alla vet. Katarina rekommenderade varmt framför allt FDA:s skrift, som definitivt slår håll på myterna att "FDA kräver 100% SDV" och att "monitorering måste utföras var 4-8 vecka". Risk-baserad monitorering handlar om att inför studiestart identifiera och bedöma projektets risker och upprätta en monitoreringsplan för att kontrollera och minimera dessa. Central monitorering är ett nytt begrepp som innebär att monitorering till viss del kan göras från kontoret. I projekt med e-CRF kan det t ex vara möjligt att göra datakörningar för att upptäcka avvikelser på vissa prövningsställen (dock är sådana resurser sällsynta i akademiska studier). För övrigt kan det handla om att via telefonkontakt förvissa sig om att processer fungerar väl. Studiens komplexitet och varierande studieerfarenhet hos prö-



varna ska vara styrande för hur ofta monitorering på klinik behöver utföras. Vi kunde konstatera att vi vid monitorering av prövarinitierade studier redan tillämpar detta tankesätt i mångt och mycket, inte minst på grund av att budgeten oftast är begränsad och man tvingas fokusera på det som är viktigast, nämligen patientens väl och ve.

Därefter berättade Charlotte om hur hon i sitt arbete som projektledare för experimentella studier arbetar med kommunikationsplanen, som är ett mycket viktigt verktyg. Många parter är involverade i dessa projekt från företaget, klinik och CRO. En kommunikationsplan beskriver bland annat hur information ska spridas inom projektet. Vem är ansvarig och vilka ska information spridas till? Inte minst viktigt då något allvarligt eller oväntat inträffar som måste hanteras snabbt. Här fanns mycket matnyttigt att lära och ta efter!

Eftermiddagen ägnades åt gruppdiskussioner. Den guideline för monitorering som tagits fram är ett utkast, som ska finaliseras efter detta möte. De synpunkter som lämnades efter diskussionerna överensstämde i stor utsträckning mellan grupperna och blir ett bra underlag för styrgruppen att gå vidare med. Bland annat var alla överens om att medlemmarna i NORM ska tillhöra icke-kommersiella enheter, som ingår i sjukvårdens eller universitetens organisationer. Vidare ska det inte tas fram någon gemensam monitorerings-SOP, utan var och en ska arbeta efter sin egen. När NORMs guideline är finaliserad ska en gemensam mall för risk-baserad monitoreringsplan tas fram, som kan accepteras av alla enheter. I grupperna jämförde vi exempel på monitoreringsplaner från de olika länderna. De var ganska lika i sin utformning, men mer eller mindre detaljerade. Gruppdiskussioner är alltid givande och det var intressant att höra om skillnader och likheter mellan nordiska länderna. Det kunde konstateras att likheterna är fler än skillnaderna vilket borgar för att NORM kommer att spela en aktiv och betydelsefull roll framöver.

**Lena Liliebladh**  
**Liz Jergle Almquist**  
FoU-centrum Skåne

# Stödorganisationer för klinisk forskning inom akademien

Till skillnad från företagssponsrade studier, visar statistik att antalet kliniska prövningar inom akademien faktiskt ökar i Sverige. I en artikelserie i detta och nästa nummer av *Prövningen* har vi blett stödorganisationer för klinisk forskning inom akademien att presentera sin verksamhet. Urvalet är gjort ur det nätverk som styrelsen för sektionen känner till. Först ut är Karolinska Trial Alliance, FoU-centrum Skåne, Clinical Trial Unit Västerbottens läns landsting samt Linköping Academic Research Centre.

## Karolinska Trial Alliance

Karolinska Trial Alliance (KTA) är en verksamhet inom Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholms Läns Landsting och Karolinska Institutet som verkar för att stimulera, koordinera och genomföra klinisk forskning. KTAs syfte är att öka antalet kliniska prövningar i Stockholmsregionen. Genom ett intimt kontaktnätverk med forskare på Karolinska Universitetssjukhuset och övriga sjukhus i Stockholmsområdet samt möjlighet att utnyttja sjukhusens infrastruktur är KTA idag ett etablerat forskningscentrum och en resurs för de akademiska studier och innovationer som utförs inom Stockholms Läns Landsting och KI.

KTA består av 3 enheter som alla ger stöd i akademiska studier; KTA Support, KTA Fas 1 och KTA Prim. KTA Fas 1 och KTA Prim är infrastrukturer för att kunna utföra kliniska prövningar på ett effektivt sätt. KTA Fas 1 är en fullt utrustad enhet för studier i tidiga faser, där studier från FIM till fas II utförs, både på friska frivilliga och patienter. Nära samarbete sker

här mellan forskande kliniker och KTA för att kunna genomföra studier i tidig fas inom sjukvården. KTA Prim är en mottagningsverksamhet inom primärvården/öppenvården för kliniska prövningar i fas II-IV, där möjligheten finns att utföra stora akademiska studier med många inkluderade patienter. KTA Support erbjuder administrativt stöd vid genomförandet av framför allt akademiska kliniska studier. Tjänster som erbjuds är bland annat studierådgivning, framtagande av studieprotokoll, patientinformation och annan studiedokumentation, design av Case Report Form (CRF), ansökan till olika myndigheter, projektledning, avtal och kostnadsberäkningar, monitorering samt stöd vid studierapporten. Idén är att uppdragsgivaren som anlitar KTA ska kunna välja och blanda tjänster efter sitt specifika behov, alternativt välja en helhetslösning med stöd till från start till mål.

**Harriet Udd**

Projektledare KTA

## FoU-centrum Skåne – enheten för kliniskt prövningsstöd

Vårt uppdrag är att ge information, utbildning och support till prövarinitierade kliniska prövningar.

Vår verksamhet startade i januari 2002 efter en enkät till forskare om vilka tjänster de ville ha hjälp med.

Vi är fyra kliniska prövningsledare och en femte vakant tjänst just nu som ger råd, stöd, support till företrädesvis kliniska prövningar med läkemedel. Några studier är kliniska forskningsprojekt utan läkemedel t.ex kirurgi eller provtagnings/undersökningsstudier där man vill planera, genomföra och avsluta studien enligt GCP med en oberoende kvalitetskontroll (monitorering).

De projekt vi deltar i är inom de flesta medicinska ämnesområden – allt från för tidigt födda barn, haematologistudier, onkologistudier, diabetesstudier, hepatitstudier. Vi arbetar med både encenter studier till multinationella studier (nordiska studier) och allt från Fas I till Fas IV.

Förutom monitorering som är den stora delen vi erbjuder till de prövare/forskare/forskargrupper som vi arbetar med så tar vi ofta stor del i framtagandet av kompletta dokument (protokoll, patientinformation,

olika ansökningsdokument) för att få den kliniska prövningen godkänd hos regional etikprövningsnämnd och hos Läkemedelsverket. Vi kan erbjuda en elektronisk CRF-lösning och även statistikerhjälp.

För någon forskargrupp är vi s.k. "Projekt office" för alla deras studier, där vi bidrar med all förberedelse för deras projekt och fungerar som någon form av projektledare i samarbete med den av prövarna som har huvudansvaret.

Vi bedriver rådgivning inom området klinisk prövning om vad regelverket säger i olika situationer, hur olika situationer kan tolkas.

Vi har ett nätverk inom södra sjukvårdsregionen sedan 1997 med >300 adresser till forskningssjuksköterskor och en del prövare där vi erbjuder regelbunden uppdatering av gällande regelverk och nyheter inom området. Just nu har lite mer än 30 projekt pågående och flera i pipeline för att starta.

**Solveig Wennerholm**

Klinisk prövningsledare/teamledare

FoU-centrum, Skåne

## Clinical Trial Unit Västerbottens läns landsting

Clinical Trial Unit (CTU) är en administrativ stödfunktion inom Västerbottens läns landsting för klinisk forskning – akademikerinitierad och företagssponsrad. På CTU finns kompetens att bistå i flertalet av den kliniska forskningens administrativa utmaningar – ansökningar, projektplanering, datahantering etc. CTU ansvarar också för samordning kring stora studier som berör flera vårdenheter, exempelvis U-CAN och SCAPIS.

Kortare rådgivning kring forskningsrelaterade frågor är kostnadsfritt, engagemang som kräver mer omfattande arbete och/eller projektmedverkan debiteras. CTU kan förmedla statistisk rådgivning från av landstinget anställda statistiker vid Registercentrum Norr.

CTU utgör även nav i den regionala satsningen ”Kli-

nisk behandlingsforskning i Norrland”. Via CTU finns tillgängliga Kliniska forskningscentrum i Västerbotten, Norrbotten, Västernorrland och snart även i Östersund. Dessa enheter jobbar gemensamt i studier som omfattar mer än ett landsting och vi uppmuntrar nyttjandet av hela Norrland för att nå större patientunderlag och andra synergieffekter.

Exempel på tjänster via CTU: Skrivande av studieprotokoll, anmälan till ClinicalTrials.gov, support vid avtalsskrivning, CRF, monitorering, säkerhetsrapportering, projektledning m.m.

**Anna Ramnemark**  
Enhetschef, CTU

## Linköping Academic Research Centre (LARC)

LARC är en stödenhet som finns tillgänglig för akademiska forskare/forskargrupper verksamma i eller med anknytning till Landstinget i Östergötland (LiÖ) eller Linköpings Universitet (LiU).

På LARC finns, förutom en föreståndare och en administratör, fem forskningskoordinatorer som jobbar med regulatorisk rådgivning och monitorering och tre personer som arbetar med statistik, databashantering och epidemiologi. Lång erfarenhet inom området gör att vi kan erbjuda forskare stöd och kvalificerad rådgivning under hela forskningsprocessen från planeringsfas, under pågående studie och i samband med avslutat projekt. Många av de studier som LARC ger stöd till är kliniska läkemedelsprövningar men vi arbetar också med rådgivning till

studier med andra interventioner (ex. medicintekniska produkter) eller annan typ av klinisk forskning.

Till LARC vänder sig akademiska forskare som vill ha hjälp med ansökningar till myndigheter, att skriva studieprotokoll, patientinformation, CRF och andra essentiella dokument, för statistisk rådgivning eller analys, randomisering eller monitorering av en klinisk prövning.

LARC anordnar dessutom träffar, så kallade ”Skapartorg”, där forskare kan diskutera tidiga forskningssidéer med erfarna forskare från olika områden och få vetenskaplig rådgivning.

**Lotta Lindh-Åstrand**  
Forskningskoordinator LARC



## Temadag

# Patientrekrytering till kliniska prövningar

Den 3 december anordnade Läkemedelsakademien i samarbete med Sektionen för klinisk prövning en välbesökt temadag om patientrekrytering till kliniska prövningar. Syftet med dagen var att ge deltagarna en palett av idéer och möjliga verktyg utifrån exempel på vad som fungerat bra respektive mindre bra för andra. En insyn i etikprövningsnämndens, auditörens och complianceavdelningens syn på de ramar som regelverken sätter på området gavs också.

Efter en introduktion av moderator **Helena Lomberg**, BCT Consulting, inledde **Ulrika Akenine**, Karolinska Universitetssjukhuset, med att utifrån sin egen forskning diskutera vad som motiverar patienter att ställa upp i prövningar. Den viktigaste anledningen är att hjälpa forskningen framåt, därefter hopp om bot eller lindring av symptom. Många patienter hoppas också på att få mer information och tillgång till medicinsk expertis genom att delta i en studie.

**Sofia Gulliksen**, GSK, pratade om feasibility ur företags perspektiv. Hon förordade en god dialog och illustrerade med en anekdot från den sardinska skärgården hur det oftast lönar sig att fokusera på kärnfrågorna vid en feasibility, snarare än att slaviskt följa ett omfattande frågeformulär.

Därefter gav "arge doktorn" **Björn Bragé**, Bragé Medect Clinical Trials, en inspirerande insikt i möjligheterna med webbaserad rekrytering – något som varit i ropet länge men nu verkar ha slagit igenom på en bredare front. Bl.a. presenterade han sitt eget initiativ [www.forskningspatient.se](http://www.forskningspatient.se), som är en sida där patienter själva kan registrera sig och anmäla sitt intresse för att bli kontaktade angående studier inom valda indikationer.

Tillgång till patientdata genom kvalitetsregister är något som brukar lyftas fram som en konkurrensfördel för Sverige inom klinisk forskning. **Christoph Varenhorst**, UCR, illustrerade med exempel från sin verksamhet hur kvalitetsregister kan användas för feasibility och rekrytering av patienter. Viktigt att tänka på är att tydligt beskriva processen i etikansökan, att inhämta tillstånd från registerhållaren, samt att vara noga med hur man utformar information till patienterna.

Vid Örebro Läns Landsting har man gjort en strategisk satsning kring e-Hälsa, vilket bl.a. inkluderar en uppmärksammod modell för att effektivt hitta patienter till kliniska prövningar vid Clinical Research Support (CRS). **Ulrika Landström** berättade om strategin för behandling personuppgifter i hälso- och sjukvår-

den för forskning och **Eva Norgren Holst** gav en inblick i hur rekryteringsprocessen går till i praktiken.

**Lotta Jonsson** och **Camilla Poljén**, MSD, delade med sig av sina erfarenheter av olika metoder för patientrekrytering, både traditionella och via nyare medier. Lotta påpekade vikten av att göra en utvärdering efter att studien avslutats genom att t.ex. beräkna kostnaden per rekryterad patient via olika metoder för att nå en effektiv rekrytering i framtida studier. Camilla betonade också att det inte bara är etikprövningsnämndens bedömning som avgör om innehållet i t.ex. en annons följer gällande lagar och regler. Man måste även ta hänsyn till bl.a. LIFs Etiska Regelverk (LER) som bygger på läkemedelslagen, marknadsföringslagen etc. och reglerar vad som får kommuniceras till patienter och allmänhet.

Både **Pierre Lafolie**, REPN i Stockholm, och **Anders Hellgren**, Hellgren GCP Consulting, konstaterade slutligen att det saknas regelverk som specifikt reglerar patientrekrytering. Vad gäller etikprövning drog Pierre slutsatsen att samma regelverk som för patientinformation gäller. De områden som EPN fokuserar på, förutom samstämmighet mellan olika typer av information, är därför att informationen inte syftar till att övertala patienter, eller avsiktligt ger felaktig information som att ge intryck av att behandlingen kommer att vara effektiv. Anders belyste ett antal problemområden inom rekrytering ur en auditörs perspektiv, med fokus på varningssignaler som kan indikera att patienter inkluderats på ett felaktigt sätt.

Dagen avslutades med en interaktiv paneldebatt med många intressanta diskussioner. Bland de frågor som återkom under hela dagen fanns bl.a. en frustration över de allt längre och mer tidskrävande frågeformulär för feasibility som många sponsorer och CRO använder sig av, samt att pre-screeningprocessen på många håll försvåras av en åtstramning i möjligheten att söka information i patientjournaler. En offentlig databas för kliniska prövningar på svenska samt ökad patientmakt efterlystes för att öka patienters tillgång till och inflytande över prövningar. Slutligen betonades att alla parter har ett gemensamt ansvar och vikten av ett gott samarbete lyftes fram för att öka möjligheterna till patientrekrytering, och därmed kliniska prövningar i Sverige.

**Emma Larsson**

## Årsmötet 3 december 2013

I anslutning till temadagen om *Patientrekrytering till kliniska prövningar* höll Sektionen för klinisk prövning sitt årsmöte. En liten skara medlemmar tog tillfället i akt att närvara på mötet som hölls i Läkarsällskapets lokaler. 2013 års verksamhetsberättelse gick igenom och godkändes. Styrelsens ledamöter beviljades ansvarsfrihet. Varken styrelsen eller någon medlem hade anmält något ärende att behandla.

Fyra styrelseledamöter lämnar styrelsen. Dessa är Östen Karlsson, Henny Gustafsson, Anne Börjesson-Hanson samt Kerstin Granberg. Valberedningen föreslog fyra nya ledamöter; **Karin Leire**, **Katarina Berndtsson Blom**, **Sven Anders Benjegård** och **Marija-Liisa Lammi Tavelin**. Samtliga valdes in av årsmötet. Dessutom föreslog en medlem att även **Anders Hellgren** skulle väljas in, vilket så skedde. Det betyder att styrelsen får en rejäl förstärkning till 2014. De nya styrelsemedlemmarna kommer att presenteras i nästa nummer av *Prövningen*.

Det blir även förändringar i valberedningen. **Gunnar Danielsson** kvarstår och han får till sin hjälp **Helena Lomberg** samt **Solveig Wennerholm**.

Efter de formella årsmötesförhandlingarna vidtog utdelandet av stipendier. Bert Erstrand stipendiet tilldelades **Sara Zarjam** som tyvärr inte hade möjlighet att närvara vid utdelandet. Sara fick SEK 5 000 att använda till kurs/temadag anordnad av Läkemedelsakademien eller Apotekarsocieteten/Sektionen för klinisk prövning. Årets hedersstipendiat blev **Anders Hellgren** som förutom äran fick ett stipendium på SEK 3 000 och diplom. Utförligare artiklar om diplomanderna finns att läsa på annan plats i *Prövningen*.

I vanliga fall så uppmärksammas även diplomanderna i klinisk prövning efter de formella årsmötesförhandlingarna. Tyvärr så har vi inte haft några diplomander detta år, så denna punkt utgick.

**Annica Jarl**

## Medlemssituationen i Sektionen för klinisk prövning

Vi har i dag 1 144 medlemmar. Utav dessa är 14 procent män och 86 procent kvinnor. Om denna fördelning speglar andelen män/kvinnor som arbetar med kliniska prövningar är ett frågetecken. En känsla är att vi har en något skev fördelning och då kan vi ställa oss frågan varför det är så här – vi vill ju gärna att alla som arbetar med kliniska prövningar ska känna en nytta av att vara med i sektionen.

När det gäller inom vilken bransch våra medlem-

mar arbetar är detta en mer svåranalyserad situation eftersom vi inte har den informationen i medlemsregistret. En handarbetad klassificering utifrån företagsnamnet som står knutit till många av våra medlemmar visar det sig att huvuddelen av våra medlemmar (38 procent) arbetar inom läkemedelsindustrin (inkluderande biotech, probiotika, medicin teknik). Den näst största kategorin är clinical research organisations (CRO). Där har vi 28 procent av våra medlemmar. Totalt alltså 66 procent av våra medlemmar arbetar nära knutet till det vi ofta kallar Sponsorn. Vi har också ett ganska stort antal som inte uppgett var man arbetar (18 procent) och inom stat/kommun/landsting har vi 13 procent av medlemmarna. Inom apotekssfären har vi 3 procent av våra medlemmar.

När det gäller vilken grundutbildning våra medlemmar har så är andelen saknad information stor (77 procent). Apotekare och receptarie utgör sammanlagt 7 procent av våra medlemmar, sjuksköterskor utgör också 7 procent och övriga 9 procent har annan akademisk grundexamen eller forskarutbildningsexamen.

Inom styrelsen pågår ständigt ett arbete med att nå ut till de som vi tror skulle ha nytta av att vara medlemmar men som ännu inte är det. Ovanstående siffror kommer att användas som grund för riktade informationskampanjer under 2014.

## Årets hedersstipendiat

Årets hedersstipendiat **Anders Hellgren**; Hellgren GCP Consulting AB.

**Motivering:** Den som får Hedersstipendiet har genom sina insatser aktivt främjat utvecklingen inom området klinisk prövning. Anders har bland annat utbildat inom Grundkursen för klinisk prövning (sedan 2011), GCP-kursen (sedan 2002), Orienterande kurs i kliniska prövningar (sedan 2004). Dessutom har Anders deltagit aktivt i ett flertal temadagar under Apotekarsocietetens flagg. Utanför Apotekarsocieteten är Anders också aktiv i SARQA och driver sedan några år en egen firma som supporterar klinisk prövning.

Det var inte utan en tår i ögat som Anders tog emot utmärkelsen. Han hade inte getts mycket tid att förbereda något tacktal då han blev informerad om stipendiet vid lunchtid, samma dag. Sitt engagemang i kliniska prövningar förklarade Anders med att "... det här är det roligaste jag vet."

**Annica Jarl**



## Bert Erstrand stipendiet

Vi gratulerar **Sara Zarjam** som av styrelsen utnämns till årets Bert Erstrand stipendiat. Sara arbetar som Clinical Trial Associate på ett CRO-bolag.



**Hennes motivering för att få stipendiet löd:** Jag vill fördjupa mina kunskaper inom kliniska prövningar och använda kunskapen för att förhöja kvalitén och förbättra processer inom studier.

Sara har redan använt stipendiet på SEK 5 000 för att finansiera Monitoreringskursen som gick 27-28 november i Läke-medelsakademins regi. Om kursen säger hon: *Kursen har gett mig en mycket god grund att stå på inför att börja monitorera som jag kommer att ta med mig vidare i min professionella utveckling!* Sara säger vidare att hon tycker det är jättekul att ha fått ett stipendium att använda till något hon verkligen är intresserad av!

**Annica Jarl**

## Regelverk och Guidelines

En ny version av **Helsingforsdeklarationen** finns nu publicerad på The World Medical Associations (WMA) hemsida (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>). Dokumentet har omstrukturerats och är nu indelat i tolv sektioner jämfört med de tidigare tre. Några områden som lyfts fram mer än tidigare är: patienters rätt till kompensation vid skada och patienternas omhändertagande efter prövningens slut.

På EMAs hemsida finns nu en final version av **"Reflection paper on risk based quality management in clinical trials"** publicerad. ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500155491.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf)). Dokumentet syftar till att uppmuntra och förenkla ett mer systematiskt och risk-baserat arbetssätt vad gäller kvalitets-säkring av kliniska prövningar, baserat på och till stöd för redan tillgängliga kvalitetskrav inom GCP området.

FDA har också publicerat en final version av sin **"Guidance for Industry – Electronic Source Data in Clinical Investigations"** (<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm328691.pdf>). EMA har sedan tidigare har ett finalt Reflection paper på samma tema.

**Helena Lindberg,**  
GCP Inspektör, Läke-medelsverket

## Stort tack !

### För all input till IVAs projekt Prövningar för svensk medicin

Den 14 oktober anordnade Sektionen för klinisk prövning ett after work i Stockholm. Till detta var Arvid Söderhäll, projektledare för IVAs projekt om Prövningar för svensk medicin (<http://www.iva.se/Projektverksamhet/Projekt/Provningar-for-svensk-medicin/>), inbjuden. Apotekarsocieteten sitter med i referensgruppen och efter mötet bjöds alla medlemmar i sektion in för att ge input till projektet. Vilket gensvar! Stort tack alla ni som tog möjligheten att vara med och påverka. Alla inkomna synpunkter sammanställdes av Ewa Berndtson och Helena Risinggård från sektionsstyrelsen och de har tillsammans med undertecknad fört synpunkterna vidare till både IVAs projekt men även till Ingrid Petersson som är regeringens utredare i kliniska prövningar. Ingrid ska avge en rapport innan årsskriftet. Den respons vi fått på de lämnade synpunkterna har varit positiv. Inte alla gånger helt nya men på ett bra sätt förstärkt frågorna och hjälpt till att lyfta fram vad som behöver förändras för att underlätta för kliniska prövningar i Sverige.

Under våren återkommer vi med ytterligare information. Här (<http://www.apotekarsocieteten.se/templates/SPstandard.aspx?id=5649>) kan du se den sammanställning av inkomna synpunkter.

**Birgitta Karpesjö, Kommunikationschef, Apotekarsocieteten**

## Tack Östen Karlsson!

Efter flera års arbete med Frågor och Svar lämnar nu Östen arbetsgruppen för denna spalt. Frågor och Svar är en spalt som kräver en hel del arbete av de ansvariga, samtidigt som det är ett tacksamt arbete då spalten är mycket omtyckt bland våra läsare. Jag vill å redaktionen och styrelsens vägnar tacka dig för ditt arbete och engagemang. TACK Östen!

**Annica Jarl**



# Frågor och Svar

**Välkommen till Frågor & Svar – spalten där vi tar upp aktuella frågor som rör arbetet med kliniska prövningar. Frågorna från läsekretsen diskuteras och svaren stäms av med tolkningsföreträdare/ämnesföreträdare samt styrelsen. I styrelsen sitter representanter för såväl Läkemedelsverket, läkemedelsindustrin, sjukvården och apoteken.**

## Fråga 1 – Källdata

Jag undrar vad som gäller för att använda CRFet som source document. Apotekarsocieteten's mall för Origin of Source data trodde jag kom ifrån att vi har patientjournalagen som i grunden bestämmer vad som ska skrivas i journalerna på klinikerna. Det som förbryllar mig är skrivelsen i ICH-GCP 6.4 enligt nedan.

### 6.4 Trial Design

*The scientific integrity of the trial and the credibility of the data from the trial depend substantially on the trial design. A description of the trial design, should include: [...]6.4.9 The identification of any data to be recorded directly on the CRFs (i.e. no prior written or electronic record of data), and to be considered to be source data. Detta gör ju att origin of source data dokumentet inte behövs?*

### Svar:

Källdata kan finnas på många ställen, inte bara CRF och patientjournal utan också i t.ex. arbetsblad, dagböcker, QoL formulär eller laboratorierapporter. Det är därför viktigt att i alla lägen veta vilken av dessa dokument som innehåller original källdata. I en studie som enbart går på en klinik, där man vid protokollskrivandet är väl bekant med alla lokala förutsättningar kan man skriva enligt 6.4.9 ovan och därmed tydligt ha definierat vad som är källdata för studien. I multicenterstudier, som ofta även är multinationella, skulle en listning enligt 6.4.9 försvåra genomförandet av studien då protokollet skulle kunna gå emot landets lagar eller klinikens riktlinjer. Listan med källdatahänvisning ska med andra ord vara anpassad till den aktuella klinikens arbetsätt och bör därför var individuellt anpassad till respektive klinik.

## Fråga 2 – Informerat samtycke för barn

Finns det några tydliga regler som beskriver vilka ål-

dersgränser som skall användas för patientinformation och informerat samtycke till barn?

### Svar:

Ja, det finns en tydlig skrivning i etikprövningslagen, 18 §. 18 § Om forskningspersonen har fyllt 15 år men inte 18 år och inser vad forskningen innebär för hans eller hennes del, skall han eller hon själv informeras om och samtycka till forskningen [...]. I andra fall när forskningspersonen inte har fyllt 18 år, skall vårdnadshavarna informeras om och samtycka till forskningen [...]. Forskningspersonen själv skall dock så långt möjligt informeras om forskningen. Trots vårdnadshavarnas samtycke får forskningen inte utföras om en forskningsperson som är under 15 år inser vad den innebär för hans eller hennes del och motsätter sig att den utförs. [...]

## Fråga 3 – Informerat samtycke för barn

Behöver barn (15-18 år) som samtyckt till forskningen tillsammans med sin vårdnadshavare ge ett nytt samtycke då de blivit myndiga (18 år)?

### Svar:

Ja, i och med att 18 år är då man blir myndig i Sverige skall nytt samtyckes ges snarast efter att försökspersonen fyllt 18 år.

## Fråga 4 – Ekonomisk ersättning

Får vi ge en biobiljett till barnen i vår läkemedelsstudie som tack för hjälpen?

### Svar:

I [läkemedelslagen](#) kan man läsa följande: 13 e § Kliniska läkemedelsprövningar får [ ] utföras på underåriga endast om [...]

4. inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, undantaget kostnadsersättningar.

I ansökan till etikprövningsnämnden kan man dock ansöka om att ge en biobiljett till barnet efter avslutad studie, förutsatt att denna ej omnämns före eller under studiens gång.

## Fråga 5 – ITT

I en randomiserad studie där randomiseringen sker genom ett elektroniskt system (s.k. IVRS/IWRS system) har man av misstag råkat randomisera en patient som inte skulle ha randomiserats eftersom patienten uppfyller ett viktigt exklusionskriterium.



Randomisering var således ett rent misstag, vilket noterades omedelbart efter att patienten var randomiserad i IVRS/IWRS systemet, och patienten erhöll därför inte heller någon studiedrog.

I studieprotokollet står följande (översatt från engelska): "I enlighet med Intention-To-Treat principen ska alla randomiserade patienter följas inom ramen för studien och därmed om möjligt komma på alla besök, eller kontaktas per telefon".

Måste en sådan patient följas under studien och i så fall på vilket sätt?

#### Svar:

Studieprotokollet anger att ITT-principen ska följas. Denna princip uppfattas dock olika av olika intressenter. Ett dokument som beskriver ITT är ICH/E9 och där kallas ITT för "Full Analysis Set" (FAS) och principen står beskriven och kan sammanfattas så här:

1. The intention-to-treat principle implies that the primary analysis should include all randomised subjects. Compliance with this principle would necessitate complete follow-up of all randomised subjects for study outcomes.

2. There are a limited number of circumstances that might lead to excluding randomised subjects from the full analysis set

a. the failure to satisfy major entry criteria (eligibility violations)

b. the failure to take at least one dose of trial medication

c. the lack of any data post randomisation.

Patienten är visserligen randomiserad men uppfyller samtidigt 2 av de 3 möjliga orsakerna till att inte vara med i ITT-delmängden av patienter och bör alltså inte vara med i ITT-analysen av effektdata. När det kommer till analys av säkerhetsdata är det kutym att patienten ska ha tagit minst en dos – vilket inte heller detta har skett.

Således behöver patienten inte följas under studien eftersom varken eventuella effektdata eller säkerhetsdata kommer att användas. Det kan också framföras aspekter att man inte har godkännande att observera patienten eftersom det är studieprotokollet som är godkänt och patienten uppfyller inte de kriterier som finns för inkluderande.

*Östen, Karin och Eva*

**Välkommen att skicka din fråga till någon av oss, som är ansvarig för frågespalten.**

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

Ansvariga för spalten är en grupp bestående av följande personer:

**Karin Leire** ([karin@leire.com](mailto:karin@leire.com)), arbetar på Trial Form Support och är utbildad biomedicinare och diplomerad klinisk prövningsledare.

**Eva Adås** ([eva.adas@pfizer.com](mailto:eva.adas@pfizer.com)), arbetar på Pfizer AB och är utbildad Farm Mag och diplomerad klinisk prövningsledare.

## Kalendarium



VÅREN 2014

### Grundkurs i klinisk läkemedelsprövning

11-13 mars, Sigtuna

### Clinical trials in the Nordic countries

8-9 april, Stockholm

### Den kliniska studierapporten – att skriva enligt ICH E3

8-9 maj, Märsta

Besök vår hemsida, [www.lakemedelsakademin.se](http://www.lakemedelsakademin.se) för aktuell information.



»Om du inte kan förklara det enkelt, så förstår du det inte tillräckligt bra.«

**Albert Einstein**