



# Prövningen

Informationsblad från Föreningen för Klinisk Prövning

I detta nummer bl.a.:

- GCP-byråkrati
- SwedenBios Clinical Trials Day
- Jubileum av diplomeringen
- SUSAR-kurs

December  
2006



## Ordföranden har ordet

Jag vet inte hur det gick till men plötsligt var det december och inte en snöflinga - jo förresten det var visst lite snö en dag eller två dagar för någon månad sedan. Vart har vintern tagit vägen? Vad händer?

Det är frågor som många ställer sig idag. Själv tycker jag det är skönt att slippa pulsa fram i snön men visst blir man orolig. Nåväl det kanske inte är den viktigaste frågan för min ledare.

Nej ämnet för dagen är kvalitet i kliniska prövningar. Jag är fortfarande uppfylld över den respons vår senaste temadag, "att ifrågasätta GCP byråkratin är inte att ifrågasätta GCP", fick (se artikel sidan 5). Salen var fylld till brädden. För att bereda plats för alla som ville komma fick vi ändra lokal två gånger.

Under de livfulla och initierade diskussionerna framkom en önskan från deltagarna att få till stånd en arbetsgrupp, för att fortsätta diskussionen och arbeta med frågan. Som ordförande för evenemanget och för Föreningen för klinisk prövning lovade jag att undersöka möjligheterna.

Vid föreningens första styrelsemöte 2007 kommer vi att ta upp frågan. Jag har redan fått intresseanmälan från flera av våra medlemmar som uttryckt intresse att vara med i arbetsgruppen. Är du intresserad?

Efter temadagen avlöpte årsmötet utan större överraskningar. Även till detta evenemang hade vi stor uppslutning. Delvis berodde det säkert på det efterföljande programmet där Carola Lemne ledde diskussionen om vad Diplomeringen har betytt/betyder för den egna utvecklingen.

Till styrelsen invaldes två nya ledamöter - Margareta Möller och Mikael Åström. Margareta, som varit ledamot i etikprövningsnämnden i Göteborg, blir etikprövningsnämndernas nya röst i styrelsen eftersom Peter Höglund har lämnat för att istället engagera sig i Apotekarsocietetens styrelse. Vidare har Gary Jansson, vår statistikexpert, beslutat sig för att avgå. Vi är förstås jättegglada för att Mikael har tackat ja till att ersätta Gary så att vi fortsatt har någon som kan ge statistikerns syn på kliniska prövningar. Ett stort tack till såväl Peter som Gary för deras stora insatser under åren i styrelsen.



Jag vill avsluta året med att tacka mina styrelsekamrater och för den support vi fått från Apotekarsocieteten och Läkemedelsakademin. Monica Carlsson har varit till stort stöd och likaså Therese Norström, för att bara nämna några.

Jag kan summera året med att styrelsen lyckats bra med föreningens målsättning att främja utvecklingen och höja kompetensen inom området klinisk prövning genom att ordna välbesökta temadagar och vara en mötesplats för personer med professionellt intresse för klinisk läkemedelsutveckling.

Vi i styrelsen ska fortsätta vårt arbete med kunskaps- och kompetensutveckling, ordna utbildningar i angelägna ämnen, samt väcka debatt i viktiga frågor.

Jag ser fram emot ett fruktsamt nytt styrelseår med gamla och nya styrelsekamrater.

En riktigt God Jul önskar jag er alla och hoppas att tomten till slut kommer med snön.

**Er ordförande**  
***Helena Lomberg***





## Från illa planerade prövningar till överplanerad byråkrati?

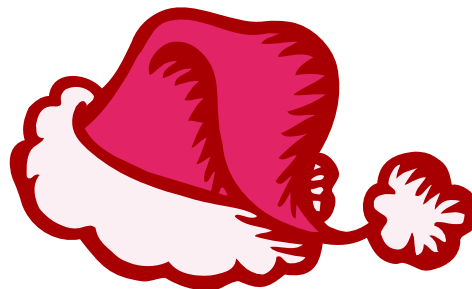
När undertecknad började arbeta i läkemedelsindustrin våren 1984 var GCP ett i Sverige tämligen okänt begrepp och något som huvudsakligen diskuterades inom läkemedelsbolagen och mellan dem och Läkemedelsverket.

### Läkaren och GCP

I det företag jag började på fanns många skickliga och erfarna kliniska prövningsledare, men företagets SOP:ar var ganska nya och de nordiska diskussionerna om GCP och medföljande riktlinjer hade visserligen gjort sitt inlägg, men inte precis lämnat något avtryck i omvärlden ännu.

Nu, 22 år senare, vet de flesta läkar-specialister på det sjukhus där jag arbetar vad GCP är, även om de kanske inte precis kan GCP. Alltför många av dem som varit med i en prövning beskriver GCP som att det huvudsakligen verkar gå ut på att skriva en oändlig massa papper. En liten fundering i detta sammanhang är hur man bäst när just läkare, så att de får chans att lära sig GCP på ett adekvat sätt?

Där är min erfarenhet att det grepp som Läkemedelsakademin tog för några år sedan med kurser som specifikt vände sig till läkare, eller som var skraddarsydda för en klinik, är ett framgångskoncept. Eftersom det finns en förutfattad mening om att GCP är något dokumentationsinriktat och administrativt, som i stor utsträckning sköts av forskningsköterskor eller duktiga monitorer, så lockar "allmänna" kurser inte läkarna alls i samma utsträckning. Är det däremot en kurs som är specialriktad mot läkare ökar chanserna för högt deltagande avsevärt.



Att det sen är i princip samma innehåll i det som lärs ut spelar ingen roll – här gäller det att komma runt det hinder som förutfattade meningar utgör.

### Utvecklingen av GCP

Frågan som känns viktigast att ställa är naturligtvis vad som faktiskt har blivit bättre under de här åren och var det hela kanske har gått en aning överstyr. Det framstår för mig som fullständigt självklart att det sätt som kliniska prövningar planerades och genomfördes på i mitten av 80-talet var betydligt mindre strukturerat, inte lika väl dokumenterat och betydligt svårare att rekonstruera i efterhand. Dessutom var de kanske inte alltid genomförda med den nivå på kontroll av genomförande eller respekt för patienternas integritet som man skulle önska sig.

GCP's inlägg, i först de industridrivna läkemedelsprövningarna och därefter även i de icke-sponsrade studierna, har enligt min uppfattning definitivt bidragit till en kvalitetsökning vad gäller kliniska prövningar. Man tänker sig för mer i förväg, planerar studierna på ett betydligt mer professionellt sätt och studiernas genomförande har blivit betydligt mer tillförlitligt.



### En överdriven dokumentationssträvan

Det är däremot inte lika lätt att svara på frågan om studierna därmed har blivit "bättre", det vill säga att den vetenskapliga stringensen har ökat eller att frågeställningarnas kvalitet har ökat eller om studierna är smartare utformade nu än då.

Den frågan låter sig inte lika lätt besvaras eftersom den inte nödvändigtvis är relaterad till GCP.

Det är lätt att glömma att GCP inte är lika med en bra studie! Att följa GCP ger garantier för att en studie blir noggrant planerad, klokt genomförd och väl uppföljd, men det är ingen som helst garant för att studien är smartare, eller att designen är bättre och att det därmed blir bättre läkemedel.

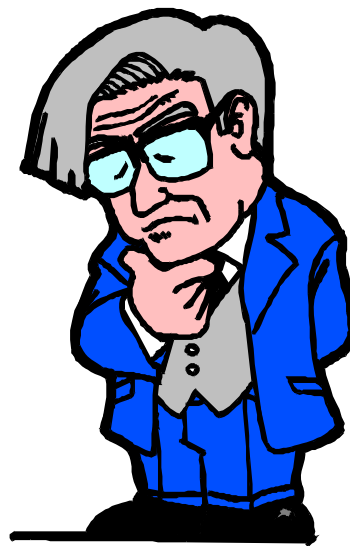
Här tycker jag själv den stora faran ligger i den utveckling som har varit särskilt tydlig under de senaste fem - sex åren.

En högst lovvärd önskan, om att inte göra fel och en lika förståelig önskan om att tillfredsställa alla tänkbara myndighetskrav, har i mitt tycke lett till en överdriven dokumentationssträvan från industrins sida. Denna har många gånger inte någon grund i vare sig lagtexter eller föreskrifter, utan bygger istället på någon sorts praxis som har utvecklats inom och mellan företagen.

Allehanda krav på vad som ska dokumenteras på olika ställen i patientjournaler och på andra ställen, föreställningar om vad man anser vara amerikanska och andra myndigheters absoluta krav och ett otal säkerhetsåtgärder riskerar att göra de kliniska prövningarna både svårare att genomföra och betydligt dyrare, utan att de för den skull egentligen blir bättre.

### Vad är syftet med GCP – egentligen?

Jag tror att det för alla inblandade skulle vara mycket välgörande att med jämna mellanrum stanna upp och fundera på vad GCP's ursprungliga syften egentligen är.



Grundtanken är ju att kunna utföra god forskning på ett säkert och tillförlitligt sätt som inte utsätter patienterna för risk och inte skadar deras integritet. Just detta att det ska vara "god forskning" kan riskera att glömmas bort i en alltför snårig djungel av säkerhetsåtgärder av dokumentativ karaktär. När formen blir viktigare än innehållet riskerar vi att mista utvecklingspotentialer och möjligheter till förbättrad behandling av sjukdomar, något som ju till slut skulle direkt motverka syftet med GCP.

**Carola Lemne**





## Att ifrågasätta GCP-byråkratin är inte att ifrågasätt kvalitet.

**Föreningen för klinisk prövning vill väcka till eftertanke om Good Clinical Practice och anordnade, i samband med sitt årsmöte den 28 november, en mycket välbesökt temaeftermiddag på Ullevi konferens i Göteborg.**

Förväntningarna på dagen var stora och temat för dagen var lysande. Föreningens ordförande *Helena Lomberg*, underströk i sitt inledningsanförande att man under dagen inte skulle "lösa GCP problem" utan väcka till debatt. Mötet var startpunkten för att vi förhoppningsvis ska kunna lägga byråkratin bakom oss och via diskussionsgrupper, initierade av Föreningen, jobba vidare med detta viktiga tema.

De medverkande föredragshållarna var inbjudan för att, utifrån en gedigen yrkeserfarenhet inom olika delar av prövningsverksamheten, ge sina personliga reflektioner på dagens tema.

Först ut var *Lisbet Wahl, Pfizer AB*, som gav en historisk tillbakablick över de svenska regelverken från 60-talet och fram till idag. Man kan konstatera att de katastrofer som inträffat gjort att såväl Good Clinical Practice som myndighetskrav har utvecklats.

Efter thalidomidkatastrofen på 1960-talet infördes anmälningsplikt av kliniska prövningar och kraven på dokumentation vid registrering av läkemedel skärptes. Regelverket har utvecklats allt mer och i dag har vi många och ibland komplicerade lagar som styr vår verksamhet.

*Gunnar Danielsson, Läkemedelsverket* gav en mycket uppskattad och underhållande presentation från livet som inspektör med industrins allt mer omfattande och ibland missriktade iver att alltid "göra rätt". Detta medför ofta dubbelarbete för såväl prövare som studieteam. Kvalitetssträvan kan leda till sämre kvalitet på grund av att man fokuserar mer på detaljer än på vad som är viktigt i en studie. Irrelevanta frågor tenderar att ta över, så att man glömmer de relevanta

Att arbeta i enlighet med ICH/GCP räcker långt, så företagens försök att skiva SOPar som täcker allt ger mer problem än lösningar.

De flesta deltagarna från industrin kände nog behov av att gå hem och se över sitt "SOP-berg".

Från auditoriet kom bra förslag om att arbeta för dedikerade välutbildade SOP-skrivargrupper inom industrin. Varför går vi inte ihop inom industrin och hjälps åt med att använda samma typ av blankett för SAE hanteringen, då vi ju jobbar med samma prövare?





Göran Karlsson och Karin Eriksson ifrån LIF inbjöd till vidare diskussion i ämnet. Göran Karlsson reflekterade även han över företagens allt större SOP-berg. Möjliga orsaker kan vara den växande storleken på företagen, i kombination med central oerfarenhet, som leder till krångliga beslutsvägar och arbetsrutiner. Ledningen vet för lite om hur verksamheten på "golvet" bedrivs. Utbildning behövs på alla nivåer, inte minst för de personer som skriver och bestämmer utformningen av SOPar.



Angelica Linden-Hirschberg, Karolinska Universitetssjukhuset Solna gav klinikens perspektiv på GCP i en mycket intressant presentation som väckte till eftertanke. Angelica beskrev hur man i den akademiska världen har sett en dramatisk ökning av alla lagar, krav och dokumentation samt krångligt ansökningsförfarande inom klinisk läkemedelprövning. Patientinformationen är ett exempel på ett dokument som bara växer i omfång och innehåll. Idag tenderar vi att skriva svåra texter som är dåligt anpassade för patienterna och med legala texter som få begriper. Här finns mycket att göra.

Denna allt mer omfattande dokumentation/verifikation av data, får en att undra över var begreppet sunt förnuft har tagit vägen?

Ett förslag framfördes om att mäta kostnader och tid för dessa komplicerade processer och därefter utvärdera kalkylen.

Urholkar GCP- byråkratin tilltron till forskning och vad är i så fall orsaken till den övernitiska kontrollen?

- Är det okunskap eller osäkerhet?
- Vad betyder den internationella konkurrensen?
- Har vi en ökad byråkrati i samhället?
- Är vi rädda för påföljder?

Anders Grahnén, Quintiles beskrev två olika scenarier.

### Scenarium 1

MHRA rapporten från Fas I studien på friska frivilliga i London, där alla boxar var tickade och alla dokument fanns på plats, men där man glömt att tänka på patientsäkerheten.

Ansvarig prövare var inte utbildad i akut vård och ingen narkosläkare var på plats då man gav läkemedlet. Dessutom doserade man flera friska frivilliga samtidigt.

Denna rapport manar verkligen till eftertanke om vad som är det allra viktigaste i GCP;

- Etiken
- Patientsäkerheten
- Tillförlitliga data



## Scenarium 2

Strategin för hur man kontrollerar data bör tänkas igenom.

Anders hänvisade till en studie han genomfört på slumpmässiga fel kontra systematiska. De slumpmässiga felen påverkar oftast inte resultatet, medan de systematiska felen är viktiga att komma åt. Här behöver vi skaffa oss mer kunskap för att kunna sätta upp bra program för vår kvalitetssäkring.

Presentationerna ledde till flera bra diskussioner och bra debatt vad det gäller Good Clinical Practice.

Detta initiativ från Föreningen för klinisk prövning var mycket välkommet. Det manar till sund och balanserad tillämpning av GCP. Vi sitter alla i samma båt och bör gemensamt ta ansvar för att, genom utbildning och diskussion och via vår branschorganisation, få till stånd en förändring.

Föreningen kommer att starta arbetsgrupper för att arbeta vidare med att ifrågasätta GCP-byråkratin och det känns väldigt angeläget.

Är du intresserad av att delta, så skicka gärna ett e-postmeddelande till [helena.lomberg@quintiles.com](mailto:helena.lomberg@quintiles.com)

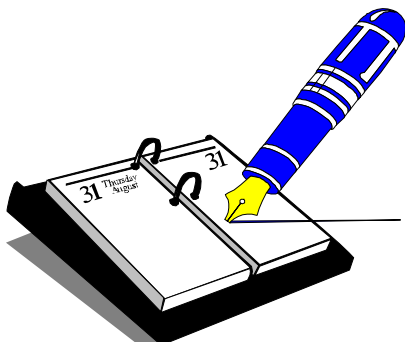
Refererat av  
***Elisabeth Haglund***



*Helena Lomberg leder diskussionen under temadagen*



## Kalendarium



29 – 20 januari 2007

**Monitoreringskurs för  
forskningsjuksköterskor, BMA m.fl.,  
Stockholm**

20 – 21 mars 2007

**Avtal och kontrakt i kliniska prövningar,  
Södergarns slott, Gnesta**

17 – 19 april 2007

**GCP i det kliniska prövningsarbetet,  
Johannesbergs slott, Rimbo**

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

## Årets stipendiat

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

Vid temadagen om GCP den 28  
november 2006 delade föreningens  
ordförande Helena Lomberg ut årets  
stipendium till **Viveca Hultén** med  
följande motivering;



”Till 2006 års stipendiat har föreningen  
utsett en person som under många år  
verkat för att sprida kunskapen om  
Good Clinical Practice.

De flesta av föreningens medlemmar  
har haft förmånen att delta i någon av  
alla de kurser som hon kraftfullt  
medverkat i, vid såväl planering som  
genomförande.

Vår stipendiat är en högt respekterad  
person, som med sin gedigna  
erfarenhet, sin klokhet och stora  
ödmjukhet har förmedlat sin kunskap  
med så mycket sunt förnuft att  
begreppet byråkrati bleknar i hennes  
närvaro.”





## Forum för mindre biotech- och läkemedelsföretag

SwedenBios årliga Clinical Trials Day gick av stapeln den 8:e november, denna gång i Uppsala, i närheten av Läkemedelsverket (LV) varifrån de flesta föreläsare kom. Ett ambitiöst program hade lagts upp som spände över många områden.

Fokus låg på kliniska prövningar på barn, men såväl prövningar i Östeuropa, godkännandeprocessen för biologiska produkter samt så kallade "Biosimilars" (en form av kopia av biologiska produkter på marknaden) berördes.

Ett 50-tal personer från både CRO- och biotechföretag samt olika branch-organisationer deltog. Dessa dagar är mycket uppskattade då mötena förutom att vara informativa också ger goda tillfällen till nätverkande.

### Kliniska prövningar på barn

Frågeställningar kring kliniska prövningar på barn belystes ur flera olika perspektiv. *Ulla Liminga, preklinisk utredare på LV*, talade om vad man bör tänka på när man lägger upp ett prekliniskt pediatrikt program och refererade till de riktlinjer som finns. Inte minst kan speciesskillnader vad gäller funktions- och organutveckling ge felaktiga svar om man inte väljer rätt djurslag för sina studier.

*Anna Kernell, överläkare på Södersjukhuset*, beskrev svårigheterna både med informerat samtycke och studieupplägg. I vilken ålder kan barnen ta till sig relativt komplex information och när kan deras åsikt tänkas gälla även om de går emot föräldrarna?

Hur får man tillgång till på så kallade normalvärden för barn? Här finns också uppenbara etiska frågeställningar gällande användande av placebo och tillgänglighet av läkemedel efter avslutad prövning.

*Ingrid Wallenbeck, chef för avdelningen för kliniska prövningar och licenser på LV*, nämnde att LV ser ett ganska begränsat antal barnstudier (från 2004 cirka fyra stycken/år). Hon bekräftade tidigare talares kommentarer kring de specifika omständigheter som gäller för barnstudier. Ingrid betonade vikten av att en tydlig plan för vad som ska göras om en barnstudie avbryts finns tillgänglig, samt att uppföljning av barn som deltagit i en studie är primärt. En ny lag gällande barnstudier kommer att träda i kraft i EU under början av 2007. Inom sex månader ska också en pediatrik kommitté att etableras som bland annat ska granska de så kallade Pediatric Investigations Plans (PIP), som ska lämnas in till EMEA innan man ansöker om initialt godkännande av läkemedlet (från 1 juni 2007 före start av fas II).

EU-kommissionen har föreslagit att en PIP ska inlämnas före start av fas II för att studier på barn ska hinna utföras innan en ansökan skickas in. Men det sägs vidare att prövningar bara ska utföras på barn om läkemedlet har ett potentiellt terapeutiskt värde för dem och dessa barnprövningar inte försenar registreringen av läkemedlet för andra populationer.





*Staffan Edsbäcker, senior forskare och farmakokinetiker på AstraZeneca, Lund,* delade med sig av sina erfarenheter av att göra studier på barn med astma och talade en del om skillnaderna jämfört med att studera vuxna. Exempelvis vid studier av inhaleda läkemedel är det viktigt att tänka på skillnader i anatomi och lungdistribution mellan vuxna och barn. Tydliga dos-responsdata med dessa produkter är också svårare att få på barn. Generellt har han upplevt att det är svårt att rekrytera barn till studier.

*Per Samuelsson, projektledare på SEDOC och Margareta Selenius, senior CRA på Wyeth,* gav oss en inblick i hur det är att göra studier i Östeuropa, i detta fall Ryssland, Ukraina, Vitryssland och Serbien. Det framgick ganska klart att här måste man arbeta på litet annorlunda sätt än i Västeuropa.

Tider för "review" stämmer inte alltid överens med de officiella och det är en fördel att i det närmaste ha daglig kontakt med myndigheterna. Övriga villkor och förfrågningar kan också tillkomma. Lokala försäkringar krävs och hanteras ofta av det lokala CRO-företaget.

Logistiken är komplicerad och kan kräva försöksrundor. Dessutom kan kommunikationen kompliceras av att till exempel en CIOMS-rapport endast kan överlämnas personligen.

Per Samuelssons erfarenhet är att CRO-kostnader i Östeuropa är ungefär de samma som i väst - däremot ligger kostnaderna för klinikarbetet på runt 80 procent av Västeuropas.

**Marie Aldén Raboisson**

## Tio år med diplomering i klinisk prövning – vad har diplomeringen inneburit och vilken nytta har den gjort?

I samband med föreningens årsmöte den 28 november anordnade Svenska utbildningsrådet för klinisk prövning en jubileumskväll.

Mötet inleddes av diplomeringens initiativtagare, *Carola Lemne* som gav en översikt över historiken och de tankar som fanns kring införandet.

Diplomering i klinisk prövning initierades 1994 av styrelsen för Föreningen för klinisk prövning och resulterade i att ett nationellt utbildningsråd bildades.

Rådets medlemmar representerar svensk- och utländsk industri, sjukvården, CRO-företagen, etikprövningsnämnderna, Läkemedelsverket samt Farmaceutiska fakulteten och samordnas av Apotekarsocietetens kansli.

De första diplomanderna examinerades 1996 och nu tio år senare har 101 personer genomgått proven med godkänt resultat.





Redan från början ställdes kraven på förkunskaper högt för dem som vill avlägga diplom. Flera års praktisk erfarenhet, flitlista över utförda moment och teoretiska kurser krävs för att bli antagen till provet.

Examinationen är såväl skriftlig som muntlig och frågorna täcker samtliga moment och aspekter av klinisk prövning. Hittills har 75–80 % av dem som tenterat klarat sig vid första tillfället.

*Hamid Bakhshi, Eli Lilly och Elisabeth Wallhult, Sahlgrenska universitetssjukhuset* och berättade om sin diplomering och vad den betytt för dem i arbetet i industrin respektive vården.

Båda bekräftade att det ger en personlig tillfredsställelse att få en bekräftelse på sina kunskaper och möjlighet till att coacha kollegor och därmed höja kompetensen inom sin grupp. Det ökade självförtroendet gör det också lättare att tolka och ifrågasätta.

*Margareta Gozzi, MSD* diplomerades 1997 och berättade om hur hon nu, som chef, uppmuntrar sina medarbetare att diplomera sig. Företaget arbetar långsiktigt med att planera för diplomering i utvecklingsplanen för dem som själv önskar.

MSD säkerställer på detta sätt kompetensen med medarbetare som har såväl dokumenterad kunskap som en helhetssyn på prövningsverksamheten. Hittills har sex personer diplomerats och alla arbetar kvar.

## Kan diplomander ifrågasätta GCP på ett klokare sätt?

*Anders Grahnén*, som är medlem av utbildningsrådet, ledde den avslutande diskussionen med denna frågeställning. I panelen deltog förutom kvällens talare även *Gunnar Danielsson, Läkemiddelsverket*.

Det konstaterades att diplomeringen gör att man tvingas sätta sig in i GCP-frågeställningar. Den gör det också lättare att skilja på legala krav och respektive företags interna regler. Så inger kunskapen mod att ifrågasätta. Inspektören konstaterade att det ställs, relativt sett, komplexa frågor av dem som diplomerat sig. Chefer bör vara diplomerade.

I diskussion deltog auditoriet, som bestod av såväl de som redan diplomerat sig, de som funderar på att göra det och så några som behöver fundera lite till.

## *Lisbet Wahl*

## Funderar du på att diplomera dig?

Nästa tillfälle för prov är den *13-14 juni 2007*  
Ansökan till detta tillfälle skickas före den 15 april 2007 till

*Svenska utbildningsrådet för klinisk prövning*  
c/o Apotekarsocieteten  
Box 1136  
111 81 Stockholm

För information och ansökningsblankett -läs mer på [www.swepharm.se](http://www.swepharm.se) eller kontakta Inger Fagerhäll på telefon 08-723 50 87 eller via e-post [inger.fagerhall@swepharm.se](mailto:inger.fagerhall@swepharm.se)



## Utdelning av diplom

Vid jubileumskvällen förrättades utdelning av diplom till dem som examinerades i juni 2006.



På bilden ovan ses Eva Boyce, Bristol-Myers Squibb, Carola Pfeiffer Mosesson, Växthuset Göteborg och Anna Lindroth, Schering Nordiska.

## Nya diplomander

Vid diplomeringen i Lund 6-7 december 2006 godkändes

- *Eva Andersson*, klinisk prövningsledare, AstraZeneca Sverige, Södertälje
- *Susanne de Bourg Wetterlund*, Senior CRA, Sanofi-Aventis, Bromma
- *Marie Holmberg*, Clinical Research Monitor, MSD (Sweden) AB, Sollentuna
- *Helene Rahdevi*, Senior CRA, Medicon Scandinavia AB, Malmö
- *Annu Suchdev*, Quality Assurance Manager & Compliance Officer, Schering-Plough AB, Stockholm

Med dessa färskva diplomander har Sverige nu 101 kliniska prövningsexperter med diplom i klinisk prövning.

# GRATTIS!



## EudraVigilance-databasen för rapportering av SUSAR

### Reflektioner från "EudraVigilance User Training Course" på Läkemedelsverket

Enligt de regelverk som gäller sedan 1 maj 2004, är en sponsor, oavsett om det är ett läkemedelsföretag eller en akademisk provvare, skyldig att rapportera SUSARs elektroniskt till EudraVigilance databasen.

## Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions

För att vara behörig att göra denna rapportering krävs en tredagars utbildning som normalt ges i London. För att underlätta för bl.a. akademiska provvare, bjöd därför Läkemedelsverket in EMEAS föreläsare, att hålla denna kurs i Läkemedelsverkets lokaler i Uppsala, vid två tillfällen under oktober månad.

Vi är två representanter från Uppsala Clinical Research center (UCR), som deltog vid det första kursstillfället.

UCR arbetar för att underlätta för akademiska provvare, genom att erbjuda stöd och hjälp med de olika moment som krävs för att genomföra en klinisk provning och som industrin brukar ansvara för vid företags-sponsrade studier. Vi hoppas kunna utöka vår service med även SUSAR-rapportering efter denna kurs.

Kursen var oerhört ambitiös, kursmaterialet omfattande och kursledaren mycket kunnig. Dock riktade sig kursen enbart till industrin och till personer som arbetar med safety-rapportering, framför allt spontanrapportering. Rapportering i kliniska provningar berördes mycket kort.

Samtliga kursdeltagare tilldelades var sin dator för att kunna tillämpa teorin i en testmiljö av databasen och tempot på kursen gick i en rasande fart. Det var tufft att hänga med och utrymmet för frågor var lindrigt sagt begränsat.

Kursen avslutades med en examen – en teoretisk del och två praktiska moment. Man måste ha godkänt i samtliga delmoment för att få sin behörighetskod till systemet.

Med kursen i backspegeln kan vi bara konstatera att den är alltför omfattande för personer som enbart vill kunna rapportera SUSAR i kliniska provningar, såsom akademiska provvare. En annan typ av kurs efterlyses för denna målgrupp.

Man kan också ifrågasätta rimligheten i att SUSAR-rapporteringen är så krånglig, att en akademisk provvare med begränsad forskningsbudget måste anlita någon för att kunna fullgöra sina åtagande enligt de regelverk som finns.

Vid pennan

**Carina Alvfors &  
Elisabeth Palmcrantz-Graf**





## Läsarna tycker till

Jag deltog vid temadagen om GCP-byråkratin nyligen. Gunnar Danielsson tryckte då i sina inlägg, på att sjukhusens och andra vårdinrättningarnas prövnings-team inte har någon skyldighet att rätta sig efter företagens SOPar. Där gäller svenska lagar och förordningar samt EU-direktivet. Trots detta fortsatte många i auditoriet att diskutera hur komplicerat monitorns arbete blir då SOParna inte följs.

Om jag förstod rätt, var det inte Läke-medelsverkets inspektioner som man i första hand oroad sig för, utan för interna audits!

Någon föreslog t.o.m. att man kanske skulle skriva en SOP som säger att svensk lag gäller i Sverige - som om lagen inte skulle gälla om man inte har en SOP som säger så!

Auditörerna är sällan författare till SOPar. Även om auditörerna är fullt medvetna om att företagsinterna SOPar kan innehålla krav på vårdteamen, som inte motsvaras av de juridiska kraven, är det ändå deras uppgift att kontrollera att studien utförs enligt SOPen, vilket många gånger leder till anmärkningar i auditrapporten.

Företagen måste inse att de inte kan reglera *andra* människors och organisationers verksamhet. De kan endast skriva SOPar för den *egna* verksamheten!

Monitorer och auditörer, som ser problemen, måste uppmärksamma SOP-författarna på detta faktum. Först då företagen och deras SOP-författare har insett att en företags-SOP endast kan reglera den egna interna verksamheten, kan vi minska GCP-byråkratin och därmed bli kvitt frustrationer och reducera allt mera stigande kostnader.

**Berit Westberg**  
*f.d. monitor, auditör och SOP-författare*



När byråkraten rensar upp i sitt arkiv tar han en kopia av varje dokument innan han förstör det.

**Laurence J. Peter**



# Frågor och Svar...

**Välkommen till Frågor och Svar spalten, där vi tar upp aktuella frågor som rör arbetet med kliniska prövningar.**

*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 Eva Adås som är medlem av styrelsen och ansvarig för frågespalten, under adress [eva.adas@pfizer.com](mailto:eva.adas@pfizer.com)*

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

## Fråga 1

Jag arbetar som konsult inom kliniska prövningar och har fått avslag av Regional etikprövningsnämnd (REPN) avseende en studie. Sponsorn, som ej finns representerad i Sverige, vill nu överklaga hos Centrala etikprövningsnämnden (CEPN) och har därför förberett en överklagan med motivering.

Jag är nu ombedd att administrera det hela. Men som jag har förstått kan inte sponsor överklaga utan detta måste göras av prövaren? Hur hanteras överklagan hos CEPN? Måste nämnden vara enig eller gäller majoritetsbeslut? Hur lång tid tar en överklagan? Tacksam för klargörande.

## Svar 1

Det är korrekt så till vida att sponsorn inte kan överklaga, men det kan inte heller prövaren göra. Överklagan måste göras av den forskningshuvudman (eller behörig företrädare) som lämnat in ansökan och som formellt är sökanden. (Forskningshuvudman kan dock ge fullmakt åt att annan att överklaga beslutet.) Överklagan ställs till CEPN men skickas via den REPN som handlagt ärendet. Överklagan måste ske inom tre veckor efter det att forskningshuvudmannen tagit del av beslutet. Vårt råd är att du förbereder en överklagan med sponsorns och prövarens motiveringar och förser prövaren med underlaget.

Efter att prövaren och forskningshuvudmannen tagit ställning till att överklaga beslutet skickar de in överklagan till REPN som vidarebefordrar den till CEPN. Vi råder att prövaren också signera följebrevet även om detta inte är ett krav. Majoritetsbeslut gäller och ordförande har utslagsröst.



### Svar 1 - fortsättning

Den centrala etikprövningsnämnden som består av 7 ordinarie ledamöter och sju personliga ersättare kan fatta beslut när ordförande och minst tre ledamöter med vetenskaplig kompetens och en företrädare för allmänhetens intressen är närvarande. Även ersättarna får säga sin mening men det är ordinarie ledamöter som har rösträtt. CEPN prövar endast de skäl som anges i beslutet från REPN och som gått den sökande emot. Är nämnden oenig får den/de ledamöter som har avvikande åsikt bifoga en skiljaktig mening (ledamot) eller ett särskilt yttrande (ersättare) vilket bifogas beslutet och således kommer klagande till del. Beslutet skickas till berörda parter dvs. till forskningshuvudmannen och ansvarig provare samt till sponsorn, om fullständig adress uppgivits. Vidare skickas också beslutet till övriga REPN för kännedom. Hela proceduren tar vanligen cirka en månad.

*Frågorna 2 – 4 angående källdata och verifiering av källdata, har kommit från flera av våra medlemmar och togs även upp under temadagen GCP- byråkrati. Samtliga svar på dessa frågor har diskuterats och godkänts av läkemedelsverkets inspektionenhet.*



### Fråga 2

Vilka regler och krav gäller för att monitorera och göra källdataverifiering på elektroniska journaler?

### Svar 2

Samma krav och regler gäller för såväl pappersjournaler som för elektroniska journaler. Beslutet, om man skall monitorera på utskrifter från elektroniska journaler eller om man som monitor skall ha ett eget lösenord, ligger hos verksamhetschefen på varje enskild klinik/vårdenhet. Om man har beslutat att monitor skall ha eget lösenord är det bästa att man får en begränsad tillgång till enbart studiepatienter, men alla system har inte den möjligheten. Man måste alltid förvissa sig om att det finns en spårbarhet i inloggningen det vill säga att det syns vilka patientjournaler som monitor läst. Därför är det inte acceptabelt att använda annan sjukvårdspersonals inloggningsuppgifter.

Om beslutet är att källdataverifieringen skall göras på utskrifter från journal systemet, bör monitor på något sätt försäkra sig om att det inte görs journalurval till utskriften som används vid källdataverifieringen. Utskrifterna behöver inte signeras och man ska inte arkivera dem. Efter genomläsning / källdataverifiering ska utskrifterna destrueras. Eftersom de flesta studier löper under en längre tidsperiod och man som monitor av praktiska skäl vill spara utskrifterna under studiens gång är detta acceptabelt ur Läkemedelsverkets synvinkel, men de skall destrueras när studien avslutas.



### Fråga 3

Räcker det att dokumentera patientdata i Case Report Form (CRF), om man upprättar ett källdatadokument, som definierar att alla källdata finns i CRF och att inga journaler finns?

### Svar 3

I samband med kliniska prövningar med patienter/friska försökspersoner ska det alltid upprättas patientjournal enligt LVFS 2003:6 (3 kap 4§ AR) och enligt patientjournalagen (1985:562).



Vad som skall stå i patientjournaler i Sverige styrs av patientjournalagen, som skall följas oavsett om patienten deltar i en klinisk prövning eller ej. Den svenska patientjournalagen är mycket mer specifik och tydlig än andra länders såsom exempelvis Storbritanniens.

I patientjournalen ska det som krävs enligt patientjournalagen dokumenteras, för att patienten ska ha en säker nuvarande och framtida vård och behandling. Det som dokumenteras i patientjournalen vid klinisk prövning ska även följa LVFS 2003:6 3 kap, 4§ AR.

Däremot bör man före studiestart identifiera för vilka studiespecifika parametrar som exempelvis CRF kommer att vara källdata; såsom tider för farmakokinetiska prover, patientformulär etc.

Definitionen av källdata är enligt ICH-GCP 1.51 "All information in original records and certified copies".....".

Det ska alltså finnas både CRF och patientjournal. Därutöver upprättar man ett dokument, förslagsvis för varje klinik, som beskriver var olika data från den kliniska prövningen kommer att finnas som källdata i CRF respektive patientjournal.

Läkemedelsverkets inspektörer har vid genomförda inspektioner gjort anmärkningar på för omfattande journaler i kliniska prövningar, då det snarare fanns risk att försvåra vården av en patient på grund av för mycket studiespecifik information i journalen.

### Fråga 4

Hur långt tillbaka i tiden skall man göra källdataverifiering? Om man inte kan få se alla gamla journaler vid källdataverifieringen - räcker det med en grundlig epikris eller måste man alltid verifiera mot ursprungsdokumentation?

### Svar 4

Det är svårt att ge en exakt tidsangivelse. Det man ska fundera på är vad som är rimligt att gå tillbaka och verifiera, vad som är viktigt för just den här studien. Exempelvis kan man undra om det har någon betydelse om en blindtarmsinflammation inträffade i februari eller i mars 1975.



## Svar 4 - fortsättning

Dessutom ska man fundera på vad patienten uppfattar att han/hon givit sitt samtycke till. Antagligen är det kopplat till det som är *relevant för den här studien*. Patienten uppfattar det kanske inte som att man ska gå till andra klinikers patientjournaler inom t.ex. gynekologi eller urologi.

En noggrann "medical history" i patientjournalen, när patienten går in i studien, bör i de flesta fall vara tillräckligt för patientens vård och behandling samt för att verifiera att patienten uppfyller inklusions- och exklusionskriterier för den kliniska prövningen.

I undantagsfall vid mycket speciella studier, till exempel en studie på patienter som får sin tredje benmargstransplantation, måste vissa parametrar verifieras i originaldokumentation.

Det finns inget skrivet i något regelverk som säger att man alltid måste gå till ursprungsdokumentationen för att verifiera.



## Rättelse

I Prövningen nr 3 oktober 2006 på sidan 7 fanns en otydlig formulering kring sponsors ansvar.

Vi vill här förtydliga att §12 i LVFS 2006:1 berör sponsors möjlighet att delegera sina åligganden. Sponsor kan aldrig delegera bort sitt ansvar utan endast utförandet.

Detsamma gäller för ansvarig prövare, som inte heller kan delegera bort sitt ansvar.

***Redaktionen beklagar den olyckliga formuleringen.***





# En trevlig julhelg önskar vi våra läsare



## Redaktionens hörna

**Deadline för bidrag till Prövningen nummer 1 2007 är:**

**15 februari 2007**

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

**Redaktionen e-postadresser:**

[mra@biolipox.com](mailto:mra@biolipox.com)  
[lisbet.wahl@pfizer.com](mailto:lisbet.wahl@pfizer.com)

Ansvarig utgivare: Andreas Furängen

Skribenter i detta informationsblad:  
Marie Aldén-Raboisson, Carina Alvfors,  
Elisabeth Haglund, Carola Lemne, Helena  
Lomberg, Elisabeth Palmcrantz-Graf och  
Lisbet Wahl

Foton: Lisbet Wahl (sidorna 7-8) och Bror  
Augustsson, Kamerareportage AB (sidan 12)

Bilder: Microsoft



**B**

*Porto  
betalt*

Föreningen för klinisk prövning  
Apotekarsocieteten  
Box 1136  
111 81 Stockholm