

Prövningen

Informationsblad från Föreningen för Klinisk Prövning



I detta nummer bl.a.:

- Ordförande har ordet
- Site Audits
- CEPNs verksamhet
- Harmonisering i EU

Oktober 2006



Ordföranden har ordet

Dagarna börjar bli kyligare och det är mörkt när man går upp på morgonen. Hösten är här och styrelsearbetet i Föreningen för Klinisk Prövning är i full gång.

Vi i styrelsen började vårt arbete inför hösten redan sista veckan i augusti då vi hade två planeringsdagar på Aske kursgård utanför Uppsala. Första dagen ägnade vi oss åt att, med inbjudna föreläsare, diskutera aktuella frågor som berör klinisk prövningsverksamhet med syfte att ge oss styrelseledamöter bättre förutsättningar att verka för fortsatta förbättringar inom området. Birgitta Pettersson från LV uppdaterade styrelsen om tillämpningar om de nya riktlinjer samt harmoniseringsarbetet inom EU. Karin Eriksson från LIF var inbjuden att ge oss LIFs syn på tillämpningen av Biobankslagen och ickeinterventions-studier. Sighild Westman-Naeser som sitter i den centrala etikprövningsnämnden gick igenom CEPNs arbete samt hur systemet skall tillämpas. Sverre Bengtsson gav oss praktiska synpunkter på icke-interventionsstudier; svårigheter och möjligheter. Det blev en mycket givande dag och utifrån diskussionerna identifierade vi behov av förtydliganden och utbildningar. Bland annat enades vi om att efterhöra intresse hos biobanksansvariga av att delta i en temadag om förutsättningar för klinisk prövning och hur biobankslagen påverkar det praktiska arbetet med kliniska prövningar.

Dag 2 ägnade vi åt att utvärdera styrelsearbetet samt planerade fortsatt verksamhet inför hösten. I samband med Läkemedelskongressen anordnar Föreningen för Klinisk prövning ett endag-arsprogram för att belysa förutsättningar och svårigheter med kliniska prövningar inom infektionssjukdomar (se program sid 8). Vidare fastslogs programmet för vår temadag i samband med årsmötet "Att ifrågasätta GCP byråkratin är inte att ifrågasätta GCP" (se sid 3). Redan första annonsdagen fick vi över 20 anmälningar. Vi är inte förvånade över det stora intresset och hoppas att denna dag skall bidra till att väcka eftertanke och reflektion om hur GCP:s syften kan uppnås genom en balanserad och konstruktiv tillämpning utan onödig byråkrati. Eftersom Riksstämman går av stapeln i Göteborg i år förlägger vi såväl temadagen som årsmötet till Göteborg.

Till sist vill jag ta upp förra regeringens satsning att främja samarbetet mellan aktörerna inom den kliniska forskningen. Enligt planerna skulle Näringsdepartementet tillsätta en delegation med olika intressenter bl.a. representanter från universitetet, näringsliv, landsting och myndighet med syfte att utveckla samarbetet mellan aktörerna inom den kliniska forskningen. Ett sekretariat för att bistå delegation skulle också bildas. Nu får vi hoppas att den nya regeringen fullföljer detta initiativ. Vi hoppas att få återkomma om detta. Karin Eriksson på LIF kan ge mer information. Karin följer utvecklingen för branschens räkning.

**Er ordförande
Helena Lomberg**



Hur arbetar den Centrala Etikprövningsnämnden

Samtidigt som etikprövningslagen trädde i kraft den 1 januari 2004 så bemannades och organiserades såväl de regionala som den centrala etikprövningsnämnden CEPN. Sighild Westman Naeser, som är en av suppleanterna i CEPN informerade om nämndens arbete vid ett möte med föreningens styrelse.

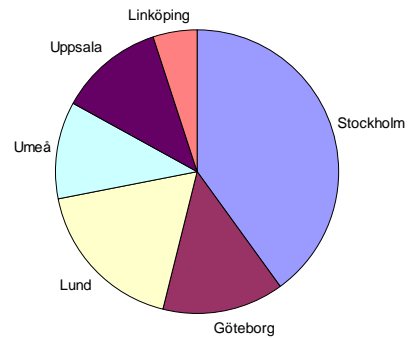
CEPN är, i likhet med de regionala etikprövningsnämnderna, en fristående myndighet med ledamöter som utses av regeringen på begränsad tid. Ordföranden är jurist, helst med domarkompetens, och av de sex ledamöterna är två lekmän och de övriga vetenskapligt meriterade. Samtliga ledamöter har personliga suppleanter.

Enligt den förordning som nämnden arbetar efter, bör alla ledamöter i CEPN närvara vid handläggning av etikfrågor av ny eller principiell karaktär.

Centrala etikprövningsnämndens uppgift är att:

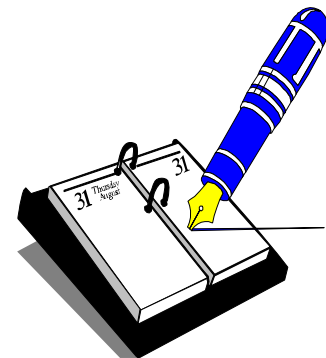
- pröva ärenden som överlämnats från någon av de regionala etikprövningsnämnderna
- behandla överklaganden från sökande forskare
- handlägga frågor som uppkommer vid inrättande av biobanker
- utöva tillsyn

Nämnden sammanträder en gång per månad och har sedan starten år 2004 behandlat 125 ärenden. Dessa fördelar sig mellan de olika regionala nämnder, enligt figur här bredvid, och speglar delvis mängden ärenden som inkommit till respektive regional etikprövningsnämnd. En femtedel av ärendena till CEPN rör kliniska läkemedelsprövningar.



Utöver ärendehantering arbetar CEPN med att förbättra kommunikationen mellan de olika intressenterna: de Regionala etikprövningsnämnderna, Centrala etikprövningsnämnden, Läkemedelsverket samt Vetenskapsrådet.

Lisbet Wahl



Kalendarium

GCP i det kliniska provningsarbetet
14-16 november, Bro

Aktuella regler och riktlinjer för klinisk provning. Vilka är de och hur använda dem? 23 november, Stockholm

Att ifrågasätta GCP byråkratin är inte att ifrågasätta GCP 28 november, Göteborg

Orienterande kurs i klinisk läkemedelsprovning 11-12 december, Bro

Mer information hittar du på www.swepharm.se eller www.lakemedelsakademin.se



I samband med årsmötet anordnar Föreningen för Klinisk prövning en temaeftermiddag:

Att ifrågasätta GCP byråkratin är inte att ifrågasätta GCP

Temadag 28 november 2006 kl. 13.00- 16.30

Plats: Ullevi konferens, Göteborg

Temadagen syftar till att reflektera över och diskutera hur GCP:s syften kan uppnås genom en balanserad och konstruktiv tillämpning. Hur kan processerna för GCP i kliniska prövningar anpassas till verkligheten? Hur är GCP en ledstjärna utan att bli en "kvarnsten"? Med temadagen vill arrangören väcka till eftertanke runt GCP och initiera en diskussion om god tillämpning.

Program och presentationer:

13.00 Inledning

Helena Lomberg, Chef för Clinical Operations, Quintiles, Uppsala; Ordförande Föreningen för Klinisk prövning

GCP i Sverige: historik fram till dagens situation

Ingrid Wallenbeck, Enhetschef Kliniska Prövningar och Licenser, Läkemedelsverket, Uppsala

GCP ur Inspektörens perspektiv

Gunnar Danielsson, Läkemedelsinspektör, Läkemedelsverket, Uppsala

GCP ur Företagets perspektiv

Göran Karlsson, Medicinsk chef, Glaxo Smith Kline, Stockholm
Karin Eriksson, Direktör, LIFs Kommitté för klinisk forskning

14.30-15.00 Kaffe/te

GCP ur Klinikens perspektiv

Angelica Lindén-Hirschberg, Docent, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

CRO företagen och GCP

Anders Grahnén, Forskningschef, Quintiles, Uppsala; Professor i Klinisk Läkemedelsutveckling, Uppsala Universitet

16.00-16.30 Paneldiskussion med alla medverkande

Programkommitté:

Ingrid Wallenbeck, Läkemedelsverket, sammankallande
Gunnar Danielsson, Läkemedelsverket, Uppsala
Helena Lomberg, Quintiles, Uppsala
Helen Rådström, Air Liquid Gas, Malmö

Efter temaeftermiddagen följer föreningens årsmöte, följt av en jubileumskväll med anledning av att Diplomet i klinisk prövning firar 10 år, se separat information på sid 6.



Hur tänker en auditör?

Kvalitetssäkring är ett ämne som berör flertalet aktörer vid kliniska prövningar och kan ge upphov till många diskussioner och tolkningar. Detta kunde konstateras då Läkemedelsakademien för andra gången genomförde en tvådagars kurs i "Site audit vid kliniska prövningar".

Kursens upplägg, att belysa hela auditprocessen från förberedelse till rapportering, gav deltagarna ett verktyg som är användbart för såväl prövare, forskningssjuksköterskor och monitor som blivande auditörer.

Kursledningen, som representerade en gedigen kompetens i ämnet genom Gunnar Danielsson, Läkemedelsverket; Joel Nordholm, Johnson&Johnson; och Anders Nyberg, H Lundbeck A/S, utmanades av det tjugotal deltagare som sökt till kursen. Kursledarna delade frikostigt med sig av exempel ur sin fatatur vid genomgången av styrande regelverk och formerna för genomförande av en audit.

Problemlösning i smågrupper, varvat med gemensamma diskussioner, gav utrymme för funderingar och tolkningar kring avvikelser och fynd. Det faktum att samtliga föreläsare närvarade under båda kursdagarna gav än mer näring åt diskussionen och en medvetenhet om att det finns frågor där åsikterna går isär.

Kursdeltagarna, som alla hade lång erfarenhet av att genomföra kliniska prövningar men i olika roller, kom från sjukvården, industri och kontraktsföretag. Några hade planer på en framtid som auditör och behov av att komplettera kursen med praktisk utbildning, vilket inte är så lätt idag. Andra var på gång att utveckla kvalitetssystem inom företaget,

medan de allra flesta deltagarna ville skaffa sig kunskap om förberedelser inför auditering eller ytterligare förkovra sig inom området kliniska prövningar.

Förväntningarna på kursen var bland annat att få förståelse för auditprocessen och vetskap om hur man förbereder sig inför en audit. Deltagarna från sjukvården ville veta mer om vad som krävs av dem gentemot företaget. Alla var naturligtvis nyfikna på hur en inspektör från Läkemedelsverket resonerar.

Efter två kursdagar så visste man inte bara hur en inspektör resonerar och en auditör tänker utan även hur kollegor från olika håll hanterar kvalitetsfrågor.

Att en kurs i "Site audit" inte enbart är en kurs för blivande auditörer är väl värt att understyrka. Kvalitet kan aldrig kontrolleras fram, den får vi alla hjälpas åt att bygga in.

Nedtecknat av **Lisbet Wahl** från samtal med några kursdeltagare



Kursdeltagare och kursledare i diskussion



Svenska utbildningsrådet för klinisk prövning inbjuder till jubileumskväll med diplomutdelning, föredrag, debatt och mingel

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

Program i anslutning till årsmötet i Föreningen för klinisk prövning, den 28 november 2006 i Göteborg

Utdelning av diplom i klinisk prövning

Inledning och historik – vad var tanken bakom diplomeringen?

17.30 Carola Lemne, ordförande i Svenska utbildningsrådet för klinisk prövning

Vad har diplommet betytt för mig som anställd inom industrin?

17.45 Hamid Bakhshi, Eli Lilly

Vad har diplommet betytt för mig som anställd inom vården?

18.00 Elisabeth Wallhult, hematologen, Sahlgrenska sjukhuset

Vad har diplomeringen inneburit för mig som chef för diplomander?

18.15 Margareta Gozzi, MSD

Debatt: "Kan diplomander ifrågasätta GCP på ett klokare sätt?"

18.40 Debattledare: Carola Lemne och Anders Grahnén, Svenska utbildningsrådet för klinisk prövning

Deltagare: samtliga ovan, Gunnar Danielsson, inspektör, Läkemedelsverket

Avslutning med mingel. Dryck med tilltugg serveras.

Anmälan: **före den 23 november** till Monica Carlsson via fax 08-20 55 11 eller e-post monica.carlsson@swepharm.se





Harmoniseringsarbetet kring kliniska prövningar inom EU

Under några planeringsdagar i augusti fick styrelsen för Föreningen för Klinisk prövning en uppdatering, bland annat, av det harmoniseringsarbete som pågår kring kliniska prövningar inom EU. Birgitta Pettersson som fungerar som Läkemedelsverkets representant i dessa sammanhang beskrev något av det arbete som pågår.

Grunden för arbetet är Direktiv 2001/20/EC, det övergripande direktiv som behandlar utförandet av kliniska prövningar i enlighet med GCP. I direktivet anges att EU Kommissionen skall utarbeta förslag till ett antal riktlinjer. Därför bildades direkt en så kallad *ad hoc-riktlinjegrupp* med representanter från alla medlemsstaterna och gruppen sammanträder 3-4 gånger om året.

Notice to applicants – Clinical trials

Gruppen har bland annat arbetat med den "Notice to applicants – Clinical trials (Vol 10)" som innehåller de samlade regelverk och riktlinjer som specifikt hanterar kliniska prövningar (se <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm>).

Detta dokument kom ut i somras och innehåller sex kapitel, som vardera hanterar ett antal riktlinjer inom respektive område:

Chapter I Application and Application Form

Chapter II Monitoring/Pharmacovigilance

Chapter III Information on the quality of the investigational medicinal product

Chapter IV Recommendation on inspections

Chapter V Additional information

Chapter VI Legislation

I kapitel VI återfinns såväl det så kallade Prövningsdirektivet (2001) som GCP-direktivet (2005) och GMP-direktivet (från 2003). I kapitel V ingår Questions & Answers (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/docs/doc2006/04_2006/clinical_trial_qa_april_2006.pdf) som söker ge mer detaljerad information om de regler som gäller. Dessutom innehåller den en algoritm som hjälper till att svara på frågan om en studie ska betraktas som prövning på en medicinsk produkt. Q&A uppdaterades senast i april 2006.

Några ytterligare dokument är för närvarande ute på remiss för att sedan inkluderas i regelverken:

- Definition of investigational medicinal products (IMPs); Definition of non investigational medicinal products (NIMPs)
- Draft guidance on "specific modalities" for non-commercial clinical trials
- Guideline on the ethics of clinical trials in children
- Guideline on the data fields from the European clinical trials database that may be included in the European database on medicinal products





GCP-direktivet

GCP-direktivet (2005/28/EG) implementerades i Sverige genom LVFS 2006:1, som uppdaterades inom följande områden:

Kap 3 Skrivning kring ansvarsfördelningen för en prövning

- 1§ Prövaren måste ha tillräcklig utbildning och erfarenhet
- 12§ Hur kan Sponsor delegera sitt ansvar i en prövning
- 14§ Sponsor och prövare får vara en och samma person

Kap 4 Skrivning kring ansökningsprocedur

- 7§ Tydlighet kring patientinklusion, kvalitetskontroll och publicering i prövningsprotokollet
- 8§ Investigator's Brochure (IB) – ska vara kortfattad, tydlig, objektiv, välvägd och saklig
- 9§ Farmaceutisk, preklinisk och klinisk dokumentation skall vara tillräcklig för att motivera den föreslagna prövningen
- 10§ Produktresumé får användas istället för IB om prövningsläkemedel är godkänt

Kap 8 Skrivning kring kvalitetskontroll och kvalitetssäkring

- 3§ Ansvar och tidslängd för arkivering

Clinical Trials Facilitation Group

År 2004 bildades den så kallade *Clinical Trials Facilitation Group (CTFG)*. Här finns representanter för alla medlemsstaterna och EMEA. Dessutom närvarar ofta en representant från EU Kommissionen. Möten äger rum fyra gånger per år. Huvudsyftet är att diskutera och komma med förslag till lösning på frågor/problem angående införandet av de nya reglerna, samt att medverka till ökad harmonisering och transparens mellan medlemsstaternas läkemedelsmyndigheter.

Det som avhandlats är bland annat: EudraCT-nummer, ansökningsblanketten, handläggningstider, EudraCT-uppdatering, Rapid alert system, säkerhetsrapportering, sponsorskap och policyfrågor kring om en studie ska anses vara en klinisk prövning eller inte (däri bland annat avgränsningen mot icke-interventionsstudier)

Det så kallade Rapid Alert-systemet är ett system som möjliggör snabb information mellan olika myndigheterna när en studie har stoppats i förtid, tillfälligt eller permanent. Systemet är kopplat till EudraCT. Denna funktion förväntas medföra ökad säkerhet för försökspersonerna.

Till sist, som en grundfråga, diskuteras nu också definitionen av prövningsläkemedel och vilket som är prövningsläkemedel, (IMP) respektive icke-prövningsläkemedel (NIMP), av de läkemedel som används i en klinisk prövning. Till de senare kan klassas läkemedel som används som bakgrundsmedicinering, provokation, extra säkerhet eller för att mäta primär effektvariabel.

Marie Aldén Raboisson





Frågor och Svar...

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

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 provningar och har fått frågor från provare som är sponsorer i akademiska studier angående SUSAR-rapportering. För att sätta mig in i det hela har jag bland annat sökt information på EMEAs hemsida utan att bli så mycket klokare då denna information främst verkar vara riktad till läkemedelsföretagen. Läkemedelsverket anordnade utbildningstillfällen i våras för att informera om de nya kraven. Jag försökte komma med men eftersom platserna var reserverade för provare kunde jag inte beredas plats. Hur kan jag informera mig? Tacksam för klagöranden.

Svar 1: Information om rapportering av SUSARs (misstänkta, oförutsedda, allvarliga oönskade reaktioner) finns på

Läkemedelsverkets (LVs) hemsida. Där finns också länkar till relaterad information.

Kursen som LV anordnade i våras var kostnadsfri och riktade sig till sponsorer, provare och forskningssköterskor för icke-kommersiella provningar, i syfte att informera om biverkningsrapportering i kliniska provningar. Vi är medvetna om att det finns ett stort behov av utbildning och kommer att ta upp frågan om en eventuell temadag i ämnet i styrelsen för Föreningen för klinisk provning.

Utbildningsaktiviteter pågår i EMEAs regi avseende certifiering i att elektroniskt rapportera SUSARs i EudraVigilance-databasen. Under hösten håller EMEA två kurser på Läkemedelsverket. Man anmäler sig till EMEA.

LV har förlängt respiten för att använda pappersrapportering. För detta ändamål kan exempelvis CIOMS blanketten användas. Denna hittar du på LVs hemsida (www.lakemedelsverket.se) under "Biverkningsrapporteringar av kliniska provningar". Ansvarig sponsor ska dels rapportera SUSARs elektroniskt till EMEA, dels skicka en papperskopia till LV. Information kommer att gå ut från LV när man inte längre önskar erhålla papperskopior av SUSARs.

Är man sponsor men inte blivit certifierad att rapportera SUSARs elektroniskt krävs att man delegerar rapporteringen till en organisation/person som är certifierad, till exempel en provningsenhet på sjukhusen. Då alla inte har tillgång till denna service uppstår problem. Efterfrågan på denna tjänst kommer därför att öka. Vårt råd är att du går EMEAs kurs. Länk att anmäla sig hittar du på LVs hemsida.



Fråga 2: Vi har fått en fråga angående tolkningen av Lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor, 11 § *Forskning får godkännas bara om den skall utföras av eller under överseende av en forskare som har den vetenskapliga kompetens som behövs.* Innebär 11§ det samma som att ansvarig prövare i Sverige måste vara disputerad?

Svar 2: Då alla etikprövningsnämnder är fristående myndigheter, har vi kontaktat samtliga, inklusive den centrala nämnden för att få en bild av hur de tolkar 11§.

Att få ett entydigt svar är mycket svårt, då det också beror på studiens komplexitet och vilka andra personer som är en del av studie-teamet. En av nämnderna ansåg att ansvarig prövare skall var disputerad eller alternativt ha en handledare som har den kompetensen. Andra nämnder är mer vaga i sitt yttrande; de för mer en allmän diskussion om att ansvarig prövare ska ha en omgivning med betryggande forskningsbakgrund, exempelvis ett internationellt studieteam. Eller som ännu en annan nämnd uttrycker det: *"Avsikten har emellertid inte varit att något generellt krav på viss examen eller kompetens hos forskaren skall ställas, utan denna fråga skall bedömas i relation till den forskning som är aktuell. Forskaren måste vara tillräckligt kvalificerad för att bedöma forskningen ur vetenskaplig synpunkt men måste också vara insatt i för forskningen aktuella etiska frågeställningar. Krav bör kunna ställas på att personen i fråga behärskar aktuella vetenskapliga metoder och i övrigt har visat sig lämpad att hantera ett sådant ansvar."*

Slutsatsen är att det inte går att ge ett svar som gäller alla studier, utan frågan måste bedömas från fall till fall. Det flera nämnder spontat tog upp under denna fråga var att man framförallt skall tänka på att ha ett fullständigt CV där både generell forskningsbakgrund/erfarenhet och klinik

prövningsbakgrund/erfarenhet samt GCP-kunskap finns dokumenterad.

Fråga 3: Hur definieras och vilket ansvar har en legal representant i en studie med sponsor utanför EU?

Svar 3: Om sponsor inte är verksam inom EU måste en legal representant (LR) utses i något EU-land. En LR går in i sponsorrollen beträffande civil- och straffrättsliga skyldigheter inom EU.

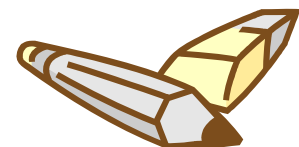
För en klinisk prövning som genomförs inom EU med sponsor från ett icke-EU-land krävs en legal representant. Endast en LR kan utses för en sponsor i en enskild klinisk prövning. Däremot kan en och samma sponsor från icke-EU-land som har flera kliniska prövningar inom EU utse olika LR för de enskilda prövningarna.

Ett juridiskt företag accepteras som LR och man kan ha en central LR för alla studier som en sponsor från ett icke-EU-land genomför inom EU.

Det går inte att dela det rättsliga ansvaret vid genomförande av prövningar utan i frånvaro av sponsor inom EU, ikläder sig LR de civil- och straffrättsliga skyldigheter som åligger sponsor enligt paragraf 19* i EU direktiv 2001/20/EC.

*Detta direktiv påverkar inte sponsorns eller prövarnas civilrättsliga eller straffrättsliga ansvar. Därför måste sponsorn eller ett juridiskt ombud för sponsorn vara etablerad i gemenskapen.

Källa: Volume 10 Notice to applicant Q&A Clinical Trial Documents April 2006





Redaktörer?

Katharina Erixon, vår tredje redaktör, fick barn i juni och är därför mammaledig under året. Vi önskar Katharina lycka till!

Under tiden arbetar vi vidare med Prövningen. Om ni har ett intresse av att delta i redaktionsarbete, samt en del skrivande, är ni välkomna att höra av er! Vi är alltid i behov av förstärkning!

Helena Lomberg, vår styrelseordförande, är sedan september verksam på Quintiles. Hennes e-mailadress är numera: helena.lomberg@quintiles.com



Redaktionens hörna

Deadline för bidrag till fjärde numret under 2006 är:

15:e november

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

lisbet.wahl@pfizer.com

Ansvarig utgivare: Andreas Furängen

Skribenter detta informationsblad: Helena Lomberg, Marie Aldén Raboison, Lisbet Wahl, Eva Adås

Bilder: sidan 2,3,5,6,7,9,10, Microsoft, sidan 4 Lisbet Wahl