

Prövningen

Informationsblad från Föreningen för Klinisk Prövning



I detta nummer bl.a.:

- Ordföranden har ordet
- GCP-test på Riksstämman
- NLN-symposiet
- Frågor och svar

Juni 2002



Ordföranden har ordet

När detta skrivs är det slutet av månaden april och Sverige har kommit olika långt när det gäller våren. Utanför mitt fönster är det mesta grönt, både tulpaner och pingstliljor blommor. Eftersom jag bor i Lund kan jag berätta att magnolian framför universitetsbyggnaden kommit långt med sina knoppar så här inför första maj.

I förra numret av Prövningen efterlyste jag kontakt med våra läsare för att få en levande debatt. Det kom några samtal från forskningssjuksköterskor ute i vårt land som är villiga att delta i arbetsgrupper för utbildning. Detta har vi noterat för projekt framöver. Det finns också nyuppbyggda kliniska forskningsenheter på sjukhusen som vill ha fler kliniska prövningar förlagda till sin enhet. Detta får bli ett uppslag för läkemedelsföretag som funderar över var de ska finna centra för kommande kliniska prövningar. Undertecknad förmedlar gärna kontakter.

Jag har ibland funderat på om läkemedelsföretagen i första hand kontakter universitetssjukhusens stora kliniker eller om det är prövarvalet som avgör vilken klinik som blir utvald. Jag är inte säker på att det alltid är det bästa att välja det stora sjukhuset. Mindre sjukhus och mindre kliniker kanske kan inkludera lika många patienter, är inte studietrötta och har

prövare som inte är lika uppbundna av övriga uppdrag.

Vårt medlemsblad Prövningen har blivit väldigt populärt, inte minst tack vare spalten "Frågor och Svar". Inom styrelsen har vi diskuterat hur Du som medlem framöver vill ta del av Prövningen. Vill Du ha den via nätet eller vill Du fortsätta att få den i pappersformat? Ser fram emot Dina synpunkter.

Nytt tillfälle för "Diplom i klinisk prövning" börjar närma sig. Den här gången är åtta antagna, fyra från sjukvården och fyra från läkemedelsföretag. Det är glädjande att intresset för Diplomet är lika stort från sjukvårdssidan som från läkemedelsföretagen. Det är bra att ha en balans i kunskapen mellan sjukvård och läkemedelsföretag, då diskussioner ofta förs om hur regelverk och guidelines ska tolkas. Inom utbildningsrådet har vi börjat fundera lite mer grundligt på målet med diplomeringen, vad det betyder för den enskilde och vad det har för värde att vara diplomerad. Enkäten som genomfördes för ett tag sedan gav lite tvetydiga svar. Inom en snar framtid kommer utbildningsrådet att presentera ett förhoppningsvis klarare utformat mål för "Diplom i klinisk prövning".

I förra numret av Prövningen skrev jag om att vi står inför en förändring av flera dokument som styr vårt arbete med kliniska prövningar. Har det hänt något sen dess?



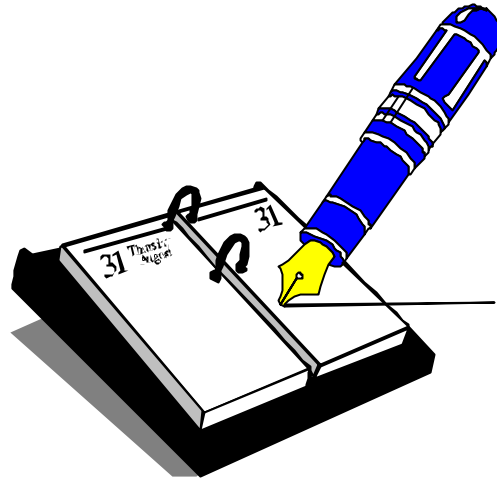
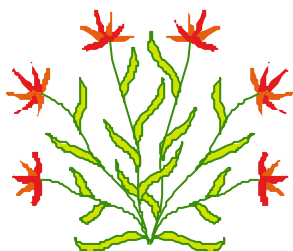
Arbete pågår med att skriva guidelines till EU-direktivet, men vi vet inte ännu vad de kommer att innehålla. Vad gäller övriga dokument pågår också verksamhet. I det här numret av Prövningen finns länkar till de flesta dokumenten så var och en kan läsa själv.

Föreningens aktiviteter framöver innehåller lite spännande nyheter, bl.a. en informationsdag för medicinjournalister, en aktivitet vi har haft på önskelistan i flera år, och som kommer att genomföras i höst. Flera temadagar för verksamhetschefer är planerade. Det är otroligt viktig att närma sig och försöka påverka denna målgrupp, så att klinisk prövning kan integreras med den vanliga sjukvården på ett naturligt sätt. En annan fråga som vi inom styrelsen diskuterar är om man kan sätta upp mer konkreta kriterier än vad som står i föreskrifterna angående GCP-kunskap för prövare. Hör av Dig om du har synpunkter!

I det här numret kan Du också läsa ett referat från NLN-mötet som gick av stapeln i februari. NLN gick därmed i graven och ersätts nu av EU-samarbetet.

Våra utmaningar finns där. Låt oss arbeta tillsammans med dem.

Solveig Wennerholm



Kalendarium

Informationsdag för medicinjournalister
Preliminärt datum 1 oktober 2002, Stockholm

Möjligheter, rättigheter och skyldigheter vid kliniska prövningar -
temadag för centrumchefer, verksamhetschefer, prefekter och professorer
10-11 oktober 2002, Universitetssjukhuset, Lund

Rättigheter och skyldigheter vid kliniska prövningar -
temadag för centrumchefer, verksamhetschefer, prefekter och professorer
24 oktober 2002, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

Monitoreringskurs för sjuksköterskor och BMA

29-30 oktober 2002, Sigtunahöjden, Sigtuna

Mer information hittar du på
www.lakemedelsakademin.se



NLN Regulatory Seminar 2002

Den 4-5 februari ägde Nordiska Läkemedelsnämndens (NLN) sista seminarium rum. Som en konsekvens av utvidgningen av övergripande arbetsuppgifter och samordning inom EU upplöstes NLN 1 januari, 2002. Det sista seminariet, som ägde rum på Nova Park Hotel i Knivsta, hade organiserats i samarbete mellan NLN och Läkemedelsverket i Sverige under kraftfull ledning av Sighild Westman Naeser. Seminariet besöktes av 165 personer, som fick ta del av ett ambitiöst och intressant program med den övergripande rubriken GCP – The new clinical trial directive and the conduct of clinical trials.

Den första mötesdagen var avsedd endast för representanter från de olika läkemedelsmyndigheterna i Norden medan den andra dagens program var öppet även för intressenter från industri och akademi.

Generaldirektören för det svenska Läkemedelsverket professor Gunnar Alvan hälsade alla välkomna och påtalade den fundamentala betydelse som kliniska läkemedelsprövningar har för utvecklingen av medicinsk behandling. Han betonade att arbetet med dessa har kunnat fortgå framgångsrikt tack vare ett sociofarmakologisk nätverk inom vilket den regulatoriska myndigheten, akademi, hälso- och sjukvård, läkemedelsindustri och inte minst patienter och friska försökspersoner samarbetar.

Fyra symposier täckande väsentliga delar av arbetet med kliniska prövningar presenterades under dagen: The new clinical trial directive and its implications in the

Nordic countries, The GCP statement, Patient recruitment, information and consent och Quality assurance and quality control in clinical trials. Ordföranden var Gro Ramsten Wesenberg (Norska Läkemedelsverket), Gunilla Sjölin Forsberg (Läkemedelsverket), Henrik Lund (AstraZeneca) respektive Atle Skattebol (MSD).

De mest väsentliga förändringarna som direktivet medför kan sammanfattas i följande punkter: Klarläggande av och utökat skydd av försökspersoner, mer arbete för etikkommittéer, implicit godkännande från Läkemedelsverket som regel (men med viktiga undantag), nya handläggningstider (totalt 60 dagar), strukturering av omhändertagandet av biverkningsrapporter samt bildandet av en europeisk databas (dock endast öppen för medlemsstaternas läkemedelsmyndigheter).

Med direktivet som utgångspunkt skall kommissionen utarbeta och publicera detaljerade guidelines. Detta arbete har påbörjats och skall vara avslutat under 2002. Beslut i de olika medlemsstaterna med anpassning till förslaget skall tas senast 1 maj, 2003 och direktivet skall vara fullständigt implementerat den 1 maj, 2004. Det är helt klart att GCP liksom följsamheten till Helsingfors-deklarationen fortfarande skall gälla. Detta betonades av flera talare och ett par presentationer tog upp hur förbättringar kan göras så att GCP kan efterlevas.

Representanterna för de nordiska ländernas läkemedelsmyndigheter var i det närmaste samstämmiga i sin bedömning att det sannolikt inte kommer att bli några stora



problem med implementeringen av direktivet i respektive land, eftersom läkemedelsmyndigheter där redan bedömer och ger tillstånd för läkemedelsprövningar. Tidsmarginalen för guidelinearbetet och implementeringen, hur handläggningstiden 60 dagar skulle tolkas, möjligheten till endast en kompletteringsrunda, rapporter från prövare/sponsor samt kommande rapporteringen till databasen diskuterades. Formerna för nödvändigt samarbete mellan läkemedelsverk och etikkommittéer var också föremål för stort intresse.

Peter Höglund, som gjorde en stor insats med tre presentationer under seminariet, belyste framför allt vad som i direktivet anges om etikkommittéernas arbete. Deras ansvar innefattar bl a: initial bedömning inom 60 dagar och amendment inom 35 dagar, hantering av informerat samtycke när det gäller barn och de som inte kan ge samtycke, samt rapportering av biverkningar till etikkommittéer. Etikkommittéernas beslut skall vara explicit och entydigt och endast en "single opinion" skall ges. Han betonade också att direktivet inte gäller för studier som är s.k. non-interventional.

Kraven på kvalitetskontroll i kliniska prövningar och hur man kan efterleva dessa och därigenom förbättra kvaliteten presenterades kunnigt av Helena Lomberg. Den sista programpunkten kom från Steinar Aamdal som inlevelsefullt berättade om hur man på Radiumhospitalet i Oslo skötte kvalitetskontrollerna av kliniska läkemedelsprövningar.

Programplaneringen gav god tid för diskussion och frågor och kommentarerna var

många. Livliga diskussioner fortsatte sedan i smågrupper under kaffe- och lunchavbrott. Det sammanfattande omdömet från många deltagare var att seminariet var mycket värdefullt och att det är synd att NLN nu har upplösts. Informella diskussioner togs upp om hur ett fortsatt samarbete skulle kunna föras.

Birgitta Pettersson
Läkemedelsverket

LÄNK TIPS

EU-direktivet finns under följande adress:

Svensk version

<http://europa.eu.int/eur-lex/sv>

Engelsk version

<http://europa.eu.int/eur-lex/en>

Biobankspropositionen hittar du under www.regeringen.se/propositioner Socialutskottets betänkande togs av riksdagen den 16 maj 2002 och finns på www.riksdagen.se/bik

Förslag till lag om etikprövning av humanforskning

www.utbildning.regeringen.se/propositionermm

Revidering av patientjournallagen

<http://www.sos.se/sos/nytt/Press02/pm0201.htm>



GCP-test på Riksstämman 2001

I Föreningens monter på Svenska Läkaresällskapets Riksstämma 28-30 nov, 2001 inbjöds besökarna att delta i ett GCP-test. Varje dag drogs en vinnare bland de korrekt ifyllda formulären. Vinsten utgjordes av fritt deltagande i en temadag, anordnad av Föreningen för klinisk prövning i samarbete med Läkemedelsakademin. För att ge även dig möjlighet att testa dina GCP-kunskaper, presenteras frågorna nedan. De rätta svaren hittar du på sidan 9.

GCP-test Riksstämman 2001

•Måste byte av ansvarig prövare på ett center godkännas av Läkemedelsverket (LV)?

2. Skall patienten förses med en kopia av både patientinformationen och det informerade samtycket?

3. Måste man föra patientjournal för friska försökspersoner?

4. Kan man per telefon be en patient sätta ut tidigare läkemedel om protokollet kräver det, innan patienten skriver under informativt samtycke?

5. Måste man ha godkännande från LV och FEK om man utökar antalet provtagningstillfällen utöver det som står i protokollet?

6. Får en forskningssjuksköterska stå som ansvarig för en klinisk prövning?

7. Måste prövaren arkivera kopior av CRF, när originalen finns hos läkemedelsföretaget?

8. Måste man arbeta enligt GCP även i studier som inte sponsras av läkemedelsföretag?

9. Skall ansvarig prövare ha en förteckning över alla patienter på centralt, som undersökts i en studie?

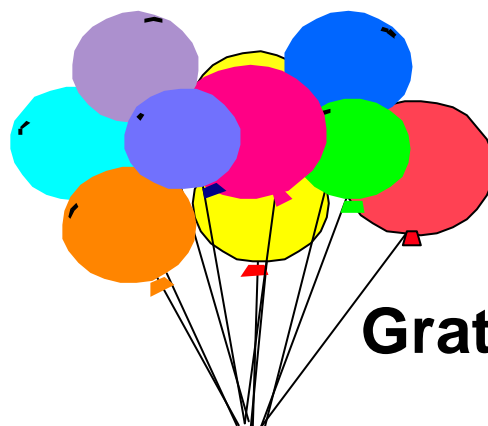
10. Skall det finnas skriftlig delegering av arbetsuppgifter till den personal som i hög grad medverkar i genomförandet av en klinisk prövning på ett center?

Vinnare:

Anna Laurenus, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Charlotte Hoberg, Lunds universitetssjukhus, Lund

Nino Bracin, Ersboda vårdcentral, Umeå



Grattis!

Berit Westberg





Följdfråga ang BMA och läkemedelshantering

I en insändare i ett tidigare nummer av Prövningen ställdes en fråga angående BMA och läkemedelshantering i kliniska studier. Här kommer ytterligare ett inlägg.

Följdfråga från BMA:

Trots svar från både Läkemedelsverket och Socialstyrelsen känns det inte riktigt klart vad en BMA får resp. inte får göra, när det gäller hantering av studie-läkemedel.

Får jag som BMA ge studieläkemedel på uppdrag av ansvarig prövare? En läkare finns alltid närvarande på kliniken när läkemedlet ges.

Hur skall följande exempel hanteras? Antag att pentagastrintest ingår i en BMAs normala arbetsuppgifter. I en studie stimulerar man först med pentagastrin, gör mätningar, ger studieläkemedel och upprepar mätningarna. Får en BMA ge pentagastrinet och utföra mätningarna? Måste en sjuksköterska sedan ge studieläkemedlet innan BMA upprepar mätningarna? Har det någon betydelse vad det är för typ av studieläkemedel, dvs. om det är en antagonist eller om det är en jämförande studie där studieläkemedlet har liknande effekt och därmed förväntas ge liknande svar, som det BMA normalt ger, i det här fallet pentagastrin?

Den praktiska hanteringen och administreringen av läkemedel ingår ju i utbildningen. Många BMA har dessutom

mycket praktisk erfarenhet efter många års arbete med kliniska studier. En del har dessutom specialiserat sig på olika indikationsområden.

Om svaret på frågan ovan är att en BMA inte har rätt att ge studieläkemedlet, finns det då påbyggnadskurser som medför att man kan få denna formella kompetens?

"Undrande BMA"

Läkemedelsverket svarar:

Inom ramen för en klinisk läkemedelsprövning får inte en BMA ansvara för läkemedelshantering och dela ut provningsläkemedel. Eftersom anledningarna till att utföra en läkemedelsprövning är att studera effekt och säkerhet hos ett läkemedel innebär det à priori att viss kunskap om läkemedlet saknas. Av patientsäkerhets-skäl är det därför extra viktigt att den person som ansvarar för läkemedels-hanteringen har tillräcklig sjukvårds- och läkemedelsutbildning. En BMA får t.ex ge pentagastrin om detta ligger inom BMAs verksamhetsområde, men inte provningsläkemedlet. Det skall ges av en sjuksköterska. Den uppgiften kan således inte delegeras till en BMA.

Birgitta Pettersson
Läkemedelsverket

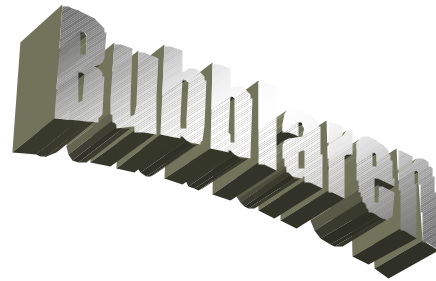
Socialstyrelsen svarar:

Dnr. 51-1409/2002.
Mitt svar till "undrande BMA" är följande. Bakgrunden är tydligen att det är fråga om



klinisk forskning inom hälso- och sjukvården ("en läkare finns alltid närvarande på kliniken när läkemedlet ges"), att även pentagastrin förefaller vara ett läkemedel och att pentagastrintest ingår i en BMAs normala arbetsuppgifter. Under dessa förhållanden gäller Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2000:1) om läkemedelshantering i hälso- och sjukvården (ändrad och omtryckt i SOSFS 2001:17). I hälso- och sjukvården är läkemedels-hantering, förutom läkares m.fl. förskrivning av läkemedel, normalt en uppgift för sjuksköterskor. I 1kap. 5 § läkemedelsföreskrifterna anges att uppgifter som enligt föreskrifterna ska utföras av sjuksköterskor även får utföras av bl.a. biomedicinska analytiker inom deras verksamhetsområde. En BMA får således iordningställa och administrera de aktuella läkemedlen.

Nils Blom
Bitr. chefsjurist
Rättsavdelningen
Socialstyrelsen



**För en del är lagen
som en julkalender.
De söker hela tiden
nya luckor.**



I Läkartidningen nr 14, 19 mars, 2002, finns två artiklar om Informerat samtycke:

Informerat samtycke – till gagn för vem?

En kränkning att påtvinga patienten information han inte vill ha.

Niels Lynöe

Etiska kommittéer har ett ansvar för patient-informationen.

Informerat samtycke förutsätter att patienten förstått vad han samtycker till.

Lars Werkö



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 forskningsetikkommittéerna, läkemedelsindustrin, sjukvården och apoteken är representerade.

Välkommen att skicka dina frågor till Helena Lomberg, som är medlem av styrelsen och ansvarig för frågespalten, under adress helena.lomberg.hl@bayer.se

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

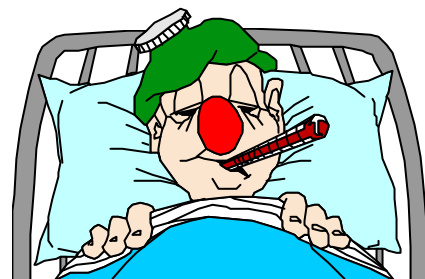
Fråga 1: Hur länge, efter att en patient avslutat sitt deltagande i en klinisk prövning, är man från företagets sida skyldig att rapportera allvarliga biverkningar i CIOMS (Council for International Organisations of Medical Sciences) rapporter till Läkemedelsverket och DIL (Dear Investigator Letter) till prövarna?

Svar: Biverkningar som är både allvarliga och oväntade skall rapporteras till Läkemedelsverket enligt LVFS 1996:17 och rapporterna skickas lämpligen in som s.k. CIOMS-rapporter. Under hur lång tid efter avslutad prövning dessa skall skickas in är olika från prövning till prövning och beror på studieupplägget. Det skall i provningsprotokollet

anges hur länge säkerhetsvariablerna skall följas och biverkningar registreras, och under så lång tid skall även CIOMS skickas in till Läkemedelsverket.

Om en anhopning av biverkningar inträffar, även om de inte är allvarliga och oväntade, skall en sammanfattande rapport skickas in. Den bör även innefatta en bedömning av risk/nytta och om utförandet av prövningen kommer att påverkas. Denna information bör även skickas till prövarna som s.k. DIL.

Som en följd av Europaparlamentets och Rådets direktiv av den 4 april, 2001 rörande tillämpning av GCP pågår utarbetandet av riktlinjer bl.a. gällande biverkningsrapportering. Dessa kommer under innevarande år att vara färdiga och skall sedan skickas ut på remiss. Innebörden av direktivet och riktlinjerna skall vara fullständigt implementerade 1 maj, 2004. Det är möjligt att detta kommer att medföra förtydligande och vissa förändringar jämfört med idag.



Fråga 2: I oktobernumret av prövningen förra året klargjordes kraven på myndighetsgodkännande av protokollstillägg. Följande har hänt mig; hur skall jag hantera situationen?

Jag skickade in ett amendment till FEK som bl a innehöll väsentliga ändringar av



inklusions- och exklusionskriterierna. Efter några dagar fick jag tillbaka brevet med påskriften "noterat" samt vetenskapliga sekreterarens signatur och datum. Således ingen kommentar om att ändringen var godkänd. Skall jag i detta läge kräva ett godkännande eller låta mig nöja med att FEK tagit del av informationen.

Svar: Detta låter som om det vore ett misstag från FEK sida. Väsentliga ändringar/tillägg till protokollet skall godkännas innan man kan införa förändringen. Se LVFS 17 kap 1 §. Vi råder dig därför att kontakta FEK och diskutera ärendet. Ett godkännande krävs av såväl FEK som LV i det aktuella fallet.

Kompletterande svar till Fråga 4 Prövningen mars 2002:

I förra numret hade vi uppe en fråga avseende lagring av studiedata vid Klin kem lab och utlovade ett utförligare svar. Här kommer ett kompletterande svar efter diskussion med LV.

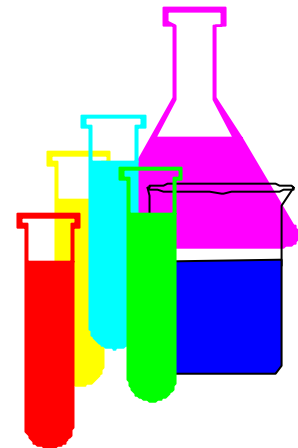
Generellt gäller att handlingarna i en klinisk läkemedelsprövning skall sparas i minst 15 år efter studiens avslutande. Ansvarig provare och sponsor är skyldiga att bevara de handlingar som behövs för att kunna rekonstruera prövningen. Var handlingarna skall sparas är en kontraktsfråga mellan ansvarig provare/sponsor och i det aktuella fallet en representant, lämpligen klinikchefen, för det aktuella laboratoriet. Platsen skall vara ändamålsenlig och medge tillgänglighet för ansvarig provare/sponsor vid exempelvis en inspektion.

För ett ackrediterat laboratorium finns krav

på att spara dokumentation såsom använda analysmetoder, referensområden, kvalitets-system, utrustning med manualer, logböcker för kalibrering och underhåll av utrustning, vilka kits och kalibratorer som använts samt trendkurvor för kontrollerna.

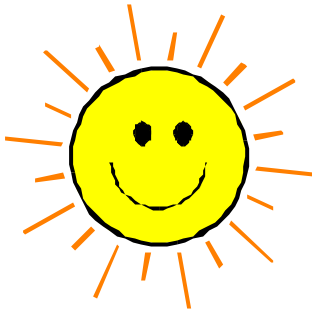
I en klinisk läkemedelsprövning gäller i princip samma krav för icke-ackrediterade som för ackrediterade laboratorier. Särskilt viktigt är att spara dokumentation gällande säkerhetsvärden av kritisk betydelse exempelvis end-points liksom prover som styr fortsatt behandling och handläggning av studien.

Helena Lomberg



Svar på GCP-test (sid 5)

- Ja
 - Ja
 - Ja
 - Nej
 - Ja
 - Nej
 - Ja
 - Ja
 - Ja
 - Ja
-



SEMESTER!!



**En lååång sköön
solig sommar
önskar vi alla våra
läsare!**

Redaktionens hörna

Ny redaktör

Vårt upprop i förra numret av Prövningen hörsammades och vi kan nu meddela att redaktörsgruppen utökats med Marie Aldén Raboison. Vi säger välkommen till Marie, som arbetar med kliniska prövningar på Biolipox i Stockholm och tidigare har varit klinisk prövningsledare och medical writer på Pharmacia. Ni kan nå Marie på mra@biolipox.com

Deadline för bidrag till kommande nummer under 2002 är:

15 september

15 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:

kerstin.ejerhed@quintiles.com

westberg.molndal@telia.com

mra@biolipox.com

Ansvarig utgivare: Björn Lindeke

Skribenter detta informationsblad: Solveig Wennerholm, Nils Blom, Helena Lomberg, Birgitta Pettersson, Berit Westberg

Bilder: sidan 2, 5, 7, 8, 9 och 10 Master Clips