

Prövningen

Informationsblad från Föreningen för Klinisk Prövning



I detta nummer bl.a.:

- Ordföranden har ordet
- Temadag om Det nya EU-direktivet
- Reflektioner om Biobankslagen
- Temadag för forskningsteamet
- Frågor och svar

Juni 2003



Ordföranden har ordet

April månad är här med skiftande väder. Från att ha haft sommartemperatur någon vecka så blåser det nu ostlig vind och handskar och mössa känns rätt igen. Varje år tror man blåögt att varmen kommit så har den kommit för att stanna men så är det inte. Aprilväder är som det är - opålitligt. En sak är däremot säker, maskrosorna finns där igen lika frodiga och stora som förra året. De får finna sig i att jag plockar bort dem; den gula färgen är vacker, men inte i min gräsmatta.

Våren är härlig men också ganska hektisk, allt ska hända. Det är nu de flesta utbildningar, kurser och temadagar ska genomföras. Temadag för forskningsteamet genomfördes 3 mars i Stockholm. Ett referat från den dagen finns att läsa längre fram i detta nummer av Prövningen, skrivet av tre mycket aktiva forskningssjuksköterskor från Linköping. På Sahlgrenska har ytterligare en temadag för verksamhetschefer genomförts.

När detta skrivs pågår som bäst förarbetet till temadagen om EU direktivet som är fulltecknad med 190 anmälda. Temadagen om EU direktivet genomförs före de svenska föreskrifterna kommer i tryck men enligt initierade källor så kommer inte den slutliga skrivningen vara annorlunda än vad som presenteras 5 maj. Intressant är

att det övervägande är deltagare från läkemedelsindustrin som anmält sig, eller är det precis det vi förväntar oss? Läkemedelsindustrin är på hugget för att få senaste information medan deltagare från sjukvården tar det lite lugnare. Sjukvården tycker att tids nog får de väl ta tag i vad som är nytt med anledning av EU direktivet och vad det innebär för deras vidkommande.

Återigen tack för alla mail med tips och förslag på vad Föreningen kan ägna sig åt. I dagsläget har Föreningen en lång lista med önskemål på aktiviteter som vi kommer att ta tag i efter hand. Inget kommer att sorteras bort om vi inte tycker att vi redan genomfört någon aktivitet som är närliggande. Vår ambition är också att de som ger förslag tillfrågas om att vara med i arbetsgruppen för att ta fram ett program. Som det ser ut nu är nästan hela 2004 intecknat. Det som begränsar att vi inte genomför fler aktiviteter är dygnets 24 timmar.

Prövningen distribuerar vi det här året, enligt beslut, på prov via mail. Några negativa reaktioner har inte kommit till styrelsens öron. I samband med detta var tanken att vi skulle lägga ut föregående nummer samt rubrikerna för det aktuella numret på hemsidan. Med anledning av det tuffare ekonomiska läget haltar detta då vi inte har samma support för hemsidan som planerat. Vi har därför heller inte kommit igång med frågor och svar. Jag kan bara beklaga att inte detta flyter som vi ville men samtidigt måste vi precis som alla andra "ta skeden i vacker hand" och gilla läget som det är. Jag hoppas att alla medlemmar

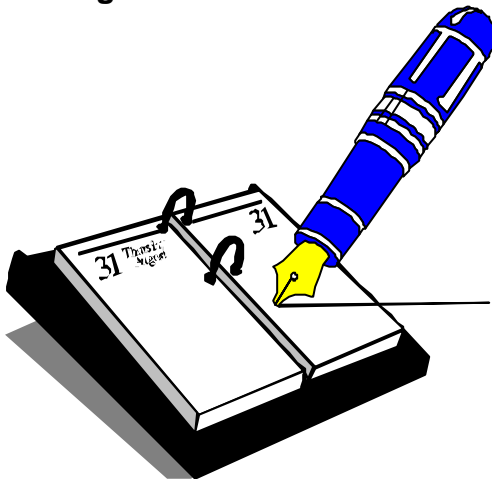


har förståelse för denna brist på hemsidan. Under tiden jobbar vi på att hitta en lösning. I förra numret skrev jag några rader om Biobankslagen och dess syfte. Du kan läsa några reflektioner till i det här numret och anteckna i Din almanacka att en temadag om detta genomförs 8 oktober 2003.

Utmaningarna finns här. Vi fortsätter att arbeta med dem

Er ordförande

Solveig Wennerholm



Kalendarium

Temadag om biobanker, PGX den 8 oktober 2003, Stockholm

Det nya EU-direktivet, del 2

Samarrangemang med sektionen för Regulatory Affairs
den 3 december, Läkarsällskapet,
Stockholm

Mer information hittar du på
www.swepharm.se

Diplom i klinisk prövning



Stolta diplomander som deltog vid diplomeringsproven i december 2002 och som den 3 mars vid Föreningens temadag för forskningsteamet fick ta emot sina väl förtjänta diplom i klinisk prövning: Katharina Erixon, Claudio Bolzoni, Karin Winberg, Carin Larsson-Backström, Agneta Forssberg, Anna Karlson och Anna Urbom.

Diplomeringsprov genomförs återigen den 3-4 december 2003 och den 9-10 juni 2004. Information och ansökningshandlingar finns på www.swepharm.se men kan också rekvireras via e-post till Inger.Fagerhall@swepharm.se, fax 08-20 55 11 eller telefon 08-723 50 87. Ansökan till höstens diplomeringsprov sänds senast den 15/10 till Svenska utbildningsrådet för klinisk prövning c/o Apotekarsocieteten, Box 1136, 111 81 Stockholm.

Presstopp

Varmt GRATTIS till Eva Adås, Marie Lindahl, Åsa Stilwell och Ulla Ålander som klarade diplomeringsproven den 4-5 juni! Diplomu-
todelning sker vid årsmötet den 25 november.



Hur kommer det nya EU-direktivet att påverka oss?

Den 5 maj 2003 hölls en temadag om Det nya EU-direktivet och dess påverkan på tillämpningen av GCP vid kliniska prövningar. Mötet väckte så stort intresse att alla som ville vara med inte kunde beredas plats. Av de 201 personer som hade anmält sig kom 215 (sic!). Ett antal mycket erfarna och kunniga föreläsare presenterade dels en översikt av direktivet och dels synpunkter på hur det förändrade regelverket kommer att påverka arbetet med kliniska prövningar.

Översikt

Sighild Westman Naeser presenterade innehållet i EU-direktivet. De riktlinjer som skulle komplettera direktivet är nu skrivna och finns med några undantag under <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs.htm#news>. Dessa kommer att innebära ändringar och tillägg i Läkemedelslagen och Läkemedelsförordningen, i regelverket om etisk prövning, m.fl. Naturligtvis kommer också en ny LVFS 2003 om kliniska prövningar att införas. Denna kommer att finnas tillgänglig på LVs hemsida senast den 1 juni 2003. Dessutom måste man göra en utredning om legal ställföreträdare/god man för vulnerabla patienter. Författningskraven skall gälla senast från den 1 maj 2004, dvs man har ett år på sig att börja tillämpa dem.

Innehållet i den nya författningen

Birgitta Pettersson, Läkemedelsverket, gav en inblick i vad som ändras i och med den nya författningen. Den berör enbart nya studier och ändringar/tillägg av gamla studier påverkas inte. Författningen omfattar alla läkemedelsprövningar, även de med

naturläkemedel. Däremot gäller den inte sk icke-interventionsstudier (för definition av denna typ av studie kan man förvänta sig tolkningsproblem). Här följer ett axplock av viktiga förändringar:

- Första delen av ansökningsblanketten kommer att vara gemensam för Läkemedelsverket (LV) och Forskningsetikkkommittén (FEK)
- Ansökan skall skickas in både elektroniskt och i pappersform (underskriven) till LV, sponsor svarar för kontakterna med LV
- Om ansökan är ofullständig får man möjlighet till en kompletteringsrunda. Detta kommer naturligtvis att kräva stringenta brev från LV med tydlig specifikation om vad som behöver kompletteras
- Ansvarsområdena blir tydligare, liksom kraven på kompetens
- Ett par lättnader presenterades: årliga statusrapporter avskaffas och arkiveringstiden förkortas, bör nu ej understiga 10 år

EU-direktivet ur

forskningsetikkkommitténs synvinkel

Peter Höglund, Forskningsetikkkommittén i Lund, beskrev de betydande förändringar som kommer att påverka etikkkommittéerna:

- De lokala kommittéerna kommer att försvinna. Istället ska en central och sex regionala kommittéer bildas. Centralkommittén kommer att vara kopplad till Vetenskapsrådet. FEKerna ska i framtiden vara oberoende av universiteten och medlemmarna tillsätts därför av riksdagen. Nytt är också att en jurist (med domarerfarenhet) blir ordförande. Etikkkommittéernas arbete kommer att omfattas av lag, prop 2002/2003:50 (förväntas träda i kraft i januari 2004), och beslut som tas kan överklagas hos



centralkommittén. Framöver kommer vi antagligen att få se inspektioner av FEK i Sverige, något som redan finns ute i Europa.

- FEK i framtiden kommer att granska sponsors och prövares ekonomiska bindningar. Vilken form det tar är ännu inte klarlagt men ekonomiska avtal ska skickas in vid FEK-ansökan.

- Etikkommittéerna kommer framöver att ha 60 dagar på sig att bedöma en ansökan. Behandlingstiden gäller från den dag man lämnar in sin ansökan. Till skillnad från LV stoppar FEK klockan när de begär kompletteringar.

EU-direktivet ur ett företags- och sjukvårdsperspektiv

Helena Lomberg, Bayer och Solveig Wennerholm, RSKC belyste vad direktivet får för konsekvenser för såväl företag som klinik. I det stora hela såg de positivt på utvecklingen. Helena tror t.ex. inte att industrins roll kommer att förändras men visst påverkas arbetsprocesserna.

Båda var ense om att det är mycket positivt att kraven på ansvarig provare skärps samt att verksamhetschefens ansvar tydliggörs. Helena framhöll fördelarna med en gemensam ansökningsblankett för alla medlemsstater och att de skillnader som ändå kvarstår är tydligt beskrivna. Detta förenklar ansökningsproceduren och samma tidsramar kommer att underlätta samarbetet mellan moder- och dotterbolag. Solveig kunde bara hålla med om fördelarna med en harmonisering.

För företagen kommer det faktum att det bara blir möjligt med en kompletteringsrunda till myndigheter att öka kraven på tydlighet i dokumentationen men också i myndigheternas frågor. Det är klart att både EK och LV kommer att ge sitt utlåtande om en studie framöver, däremot är det inte

fastställt hur kommunikationen dem emellan ska ske. Eftersom samspelet inte är klarlagt i praktiken kan man förutspå förseningar om parterna kommer fram till olika ståndpunkter.

Solveig förde fram att det är skillnad mellan sponsor- och prövarinitierade studier och trodde framförallt att det nya direktivet kommer att påverka de prövarinitierade studierna. Där finns inte tillräckliga resurser för hanteringen t.ex. runt ansökningar och kvalitetssystem. En stor fördel är dock att försökspersonernas/patienternas skydd under och plan för behandling efter studien förbättras.

Helena avslutade med att framhålla att "EU-direktivet som syftar till att harmonisera kraven på kliniska prövningar gagnar oss alla".

Praktiska konsekvenser av direktivet

Dagen avslutades med en paneldiskussion där också publiken passade på att ställa frågor.

Ekonomiska bindningar

Ett av de stora diskussionsämnena var kravet från myndigheter och etikkommittéer att få se ekonomiska avtal redan vid ansökan om att starta en prövning. Många var överens om att det riskerar att försena ansökningsinlämnande och därmed studiestart. Att kanske framöver bli tvungen att skriva avtal innan slutligt studieprotokoll är fastställt är inte i enlighet med hur de flesta företag och kliniker arbetar idag. Sighild ville dock tolka kravet som att EU-direktivet efterlyser transparens. I stort sett har man ju insyn i ekonomiska förhållanden i Sverige genom Landstingsavtalen.



Prövarutbildning

De flesta var överens om att de ökade kraven på prövarna var bra. Frågan är bara hur läkarna ska kunna leva upp till kraven. Någon efterlyste att LV måste ta sitt ansvar och stå för utbildning av prövarna. Birgitta lovade att ta tillbaka frågan till LV samtidigt som hon menade att sponsorn också får ta sitt ansvar i de företagssponsrade studierna. Kanske skulle det vara en hjälp för företagen att höja utbildningsnivån om LV tydliggör krav på GCP-kunnande hos prövaren för godkännande. Ytterst bör i alla fall ansvaret ligga på verksamhetschefen att se till att personal som deltar i studier har erforderlig utbildning.

Yttrande från FEK

En hel del tid ägnades åt att diskutera hur "ett enda yttrande" från FEKerna per land kommer att se ut i praktiken. Tydligt är det inte frågan om konsensus mellan kommittéerna. Fortfarande kan de komma fram till olika beslut, och de regionala EK som t.ex. inte godkänner en studie är sedan heller inte med när studien genomförs. Dock kommer man, i de fall regionalkommittéerna är oense, att kunna överlämna ärendet till Centralkommittén.

Patientinformationen

På ett parallellspår diskuterades patientinformationen. Vetenskapsrådet har uttryckt önskan om att den ska vara på högst två sidor men kraven på uppgifter som måste ingå ökar och texten utökas därför efterhand. Frågan om det går att standardisera vissa delar av patientinformationen togs upp, t.ex. delarna om PuL och datagranskning. Det kan dock vara svårt att formulera en text som kan gälla i hela EU och vid alla typer av studier.

Det framgick klart av dagen att ett enormt arbete genomförts för att sammanföra olika länders krav och önskemål. Däremot är inte de praktiska konsekvenserna helt klarlagda i alla stycken.

**Berit Westberg och
Marie Aldén Raboison**



Reflektioner med anledning av biobankslagen

Syftet med lagen som jag skrev i förra numret är att så långt som möjligt skydda den enskilde patientens integritet vid insamling och lagring av vävnadsprover. Lagen ställer samtidigt den enskilde patienten inför flera svåra beslut som kan ha avgörande betydelse för denne i framtiden. I den information som patienten ska få har han/hon att ta ställning till om ett vävnadsprov ska sparas över huvudtaget. Bestämmer patienten sig för att ett vävnadsprov får sparas så ska denne bestämma om det får sparas för:

- Diagnos och behandling som avser patienten själv
- Kvalitetssäkring och utvecklingsarbete inom vård och utbildning
- Forskning och klinisk prövning

Värdet av sparade vävnadsprover

Viktigt är att patienten får tillräcklig och uttömmande information för att ha möjlighet att ta ett beslut som är bra för honom/henne själv. Är ett vävnadsprov sparat kan man ändra sitt beslut men är det kastat så går det inte att ångra sig. Förslag finns att om patienten är osäker så ska man spara tills patienten bättre hunnit sätta sig in i frågan.

Kliniskt finns det ett värde i att ha ett sparat prov att ta fram vid nytt sjukdomstillfälle för att ha möjlighet att göra en bedömning av förändringar. Om ett vävnadsprov kastas tar man bort möjligheten att få en andra synpunkt på ett provsvar och därmed kanske minskad möjlighet till optimal behandling. Kliniskt verksamma läkare kan vittna om värdet av att ta fram sparade

vävnadsprover för jämförelse av ett akutvärde med konvalescensvärde, inte minst för att diagnosticera sällsynta sjukdomar med otydlig klinisk symtombild eller för att se förändringar i en kronisk sjukdomsbild.

Även forskning bör ses som en integrerad del av sjukvården vars syfte är att långsiktigt förbättra vård och behandling. Prover som sparas för forskning har de flesta patienter inget emot. Patienter uttrycker oftast att *"kan mitt prov användas i forskning där resultaten kan komma andra patienter till nytta så är det bra"*. Detta trots att man som sjukvårdspersonal upplever att en patient borde vara mätt på allt vad sjukhus och sjukvård heter efter lång och svår sjukdomstid.

Svåra beslut

Vävnadsprover för forskning har idag också en annan dimension, om än ibland överdriven. Vad betyder analysresultaten för patienten framöver? Är det en kunskap om en sjukdom som går att behandla eller inte; har analysresultaten betydelse för syskon, barn osv? Hur hanterar man farhågorna för utveckling av en sjukdom framöver eller riskerna att föra anlag vidare till sina barn? Var avsikten med biobankslagen att patienten skulle få flera svåra beslut att fatta om sin framtid?

Solveig Wennerholm





Temadag för forsknings- teamet

Den 3 mars 2003 var det återigen dags för en temadag för forskningsteamet. C:a 80 personer från sjukvård, industri och apotek hade samlats i Stockholm för att höra om prövarteamets olika roller, läkemedelshantering samt ekonomi och avtal.

På förmiddagen diskuterades prövarens, forskningssköterskans samt monitorers roll i klinisk prövning med presentationer av *Peter Ströberg, Kärnjukhuset i Skövde samt ED kliniken; Ruth Jonsson, Varbergs sjukhus; samt Katrin Bamberg, Pharmacia*. Resten av dagen ägnades åt avtalstecknande och ekonomi i klinisk prövning.

Utbildning och ansvarsfördelning i teamet

En viktig del i diskussionen var utbildningskravet för prövare, forskningssköterskor och monitorer. Ingenstans i regelverket finns något tydligt definierat krav på utbildning för ansvarig prövare. I Läkemedelsverkets författning t.ex. står det endast att prövaren ska ha tillräcklig kompetens för att kunna ansvara för att en prövning genomförs på ett godtagbart sätt. Forskningssköterskan nämns inte alls. Inte ens i nya EU direktivet finns några specifika prövarkompetenskrav beskrivna. Föreningen för klinisk prövning i samverkan med LIF har dock tagit fram förslag till krav på prövare. Enligt detta ska denne först vara medprövare innan han/hon kan bli ansvarig prövare på ett center. Vidare finns förslag på en obligatorisk kortare utbildning som innefattar moment alltifrån planering till

slutrapport i en klinisk prövning. Det slutliga beviset på kompetens är naturligtvis diplomeringen.

Peter Ströberg efterfrågade curriculum vitae på monitorer. Dessa dokument kommer i allmänhet inte automatiskt prövaren till del utan måste efterfrågas hos sponsorn.

En bra presentation av hur ansvarsfördelningen ser ut i prövarteamet gjordes. Prövaren kan delegera mycket i en klinisk prövning men det rent medicinska ansvaret som t.ex. AE/SAE värdering kan han/hon aldrig frånsäga sig.

Det är av stor vikt att inom teamet komma överens om hur arbetsfördelningen ska se ut för att studien ska kunna genomföras på ett för alla så bra sätt som möjligt. Ett viktigt påpekande som gjordes var att prövaren måste finnas tillgänglig för medarbetarna.

Läkemedelshantering

Elisabeth Lundberg, sjukhusapoteket på Karolinska sjukhuset föreläste vidare om hur läkemedelshanteringen ska bedrivas i klinisk prövning.

De föreskrifter och riktlinjer som finns gällande läkemedelshantering är LVFS 1996:17, ICH-riktlinjer för GCP, GMP (Good Manufacturing Practice), och Helsingforsdeklarationen. Apoteket arbetar efter egna SOPar.

Några viktiga punkter:

- All läkemedelsbehandling skall i allmänhet ske via apotek. Det är viktigt att redan vid planerandet av en studie ta kontakt med apoteket.
- Bra loggar för att kunna följa studieläkemedlets gång från sponsor till patient och tillbaka är mycket viktigt.
- För att ommärkning ska undvikas bör studien planeras så att hållbarheten om möjligt räcker under hela studietiden.



Ommärkning måste annars göras av sponsor eller apotek.

- Läkemedlet bör genom hela kedjan förvaras under för just det läkemedlet optimala förhållanden.

Avtal i kliniska prövningar

Hamid Bakhshi, Pharmacia Sverige AB gav en gedigen sammanfattning av avtalsskrivning inom kliniska prövningar. Han gick igenom grundprinciperna för huvudmannaavtalet mellan Lf (Landstingsförbundet) och LIF (Läkemedelsindustriföreningen). Vidare gav han exempel på så kallade sidoavtal, universitetsavtal och privata avtal.

Huvudmannaavtalet

Avtal skall alltid upprättas mellan parter för att reglera ekonomi men även rättigheter och skyldigheter inom en klinisk läkemedelsprövning. Det omfattar kliniska läkemedelsprövningar som helt eller delvis finansieras av läkemedelsindustrin och gäller fr.o.m. 1 januari 1998. För att teckna avtal ska parterna var överens på några punkter; bl.a. ska ansvarig prövare utses, sjukvårdshuvudmannen garantera att tillgängliga resurser för att bedriva prövningen finns samt att godkännande från Läkemedelsverket, forskningsetikkommitté och, i vissa fall, Socialstyrelsen och Strålskyddskommitté inhämtas. Viktiga saker att tänka på är vid ifyllande av avtalsblanketten, enligt de förändringar som börjat gälla from 1 januari 2003, är bl.a: det är landstinget, inte den enskilda kliniken eller prövaren, som är huvudman (centrumchef eller motsvarande) och part; resurser som företaget tillhandahåller, t.ex. personal och apparatur ska specificeras; detaljerad tidsplan för studien ska redovisas, etc.

Tips

Hamid tipsade om att det kan vara lämpligt att reglera rätten till forskningsresultaten i avtalet. När man reglerar ersättnings- och betalningsvillkor ska man noggrant gå igenom när pengar ska betalas ut och vad som händer om studien avbryts i förtid. Man bör då ta ut en "uppstartskostnad" i ett tidigt skede för att täcka in den planeringstid man lagt ner innan studien startat.

Avtal ur sjukvårdens perspektiv

Göran Berg, Universitetssjukhuset i Linköping gav perspektiv på avtalet utifrån ett universitetssjukhus horisont.

Universitetssjukhusen har forskning och utveckling som ett av sina övergripande mål. Göran menade att arbeta med kliniska prövningar innebär möjligheter till att öka kunskapsnivån då "GCP är en tuff men ypperlig skola, för alla studier borde vara upplagda och kvalitetskontrollerade" När det gäller de ekonomiska avtalen ska de i första hand täcka de faktiska kostnaderna och regleras i huvudmannaavtalet. Separata avtal kan tecknas för att ge möjlighet till utbildning inom området eller vidare forskning.

Peter Ströberg, Kärnsjukhuset i Skövde samt på ED kliniken gav sitt perspektiv på avtal utifrån en privat klinik.

Han menade att det är stora skillnader att ta hänsyn till när man tecknar avtal som privatklinik jämfört med som universitetsklinik. Privatkliniken är en egen juridisk person och därmed huvudman. Det är viktigt att vara medveten om det ansvar det innebär gentemot företaget, patienterna (vem har försäkringsansvar) samt aktieägarna. Utbildningskostnader för personalen ska täckas in inom ramen för avtalet för att kunna garantera god kvalitet gentemot läkemedelsföretaget och patienterna ska garanteras en medicinskt hög säkerhet samt



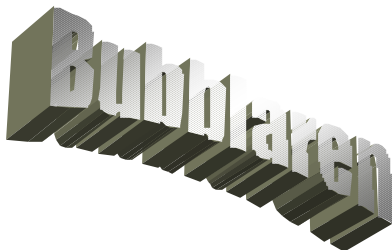
optimalt omhändertagande i studien. Den absolut viktigaste punkten i avtalstecknandet är att få kostnadstäckning för utfört arbete vilket kräver noggranna kalkyler.

Övriga avtal

Sidoavtal kan träffas mellan företaget och ansvarig provare eller annan personal för arbete som utförs på fritid och som inte tar huvudmannens resurser i anspråk. Det ska specificeras enligt särskild bilaga och bifogas huvudmannaavtalet för godkännande.

Standardavtal, liknande LIF-avtalet, med universitet finns inte. Vid några tillfällen tecknas ändå avtal med universitet t.ex. då landsting och universitet har tecknat ett separat avtal eller då projektet involverar friska försökspersoner. Universitetsavtal ska undertecknas av representant från universitet, sjukvårdshuvudman samt ansvarig provare.

Lotta Lindh Åstrand, Gunn Johansson och Elisabeth Logander



"Vi måste acceptera att en del dagar är vi duvan och andra dagar statyn."

The Rotarian

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: Räcker det att patientens journal endast finns lagrad och verifierad elektroniskt?

Svar 1: Ja, det räcker att patientens journal finns lagrad elektroniskt. Dock måste man försäkra sig om att patientjournalen är läsbar upp till åtminstone 15 år. Vilket digitalt medium som används är viktigt. En diskussion med IT-ansvarig på sjukhuset/centret är att rekommendera.

Fråga 2: Måste man alltid ha ett CRF i en klinisk provning? Min fråga grundar sig på att vi ska starta en studie utan att ett läkemedelsföretag är inblandat, dvs inga data skall skickas vidare till något läkemedelsföretag och studien är mycket enkel i sitt upplägg. Vi avser att endast dokumentera studiedata i patientjournalen. Är detta tillåtet?



Svar 2: Något formellt krav på att ha ett CRF finns inte i nuvarande guidelines. Däremot anser vi att det av praktiska skäl är mindre lämpligt att endast använda patientjournalen för att dokumentera insamlade data. Ett CRF, som kan vara mycket enkelt i sin uppbyggnad, ger förutsättningar för att varje besök genomförs systematiskt enligt protokollet, att alla prover tas, att frågor som skall besvaras ställs och att uppföljning av eventuella biverkningar sker. Vidare finns alla data samlade på ett ställe inför senare bearbetning av resultaten.

Man skall också tänka på vem som skall bearbeta data. Man kan anta att inte endast patientens läkare sammanställer resultaten. Ett CRF bibehåller patientens konfidentialitet vilket inte patientjournalen gör.

I LVFS kapitel 6, som handlar om hur ett protokoll ska utformas, står under punkt 15 att man ska beskriva hur data ska registreras t.ex. i patientformulär (CRF). I ICH-guideline anges CRF som "Essential documents". Sammanfattningsvis - ett CRF är att föredra.

Fråga 3: Jag såg att ni i ett tidigare nummer hade tagit upp en statistikfråga vilket jag tyckte var bra. Min fråga rör statistik och relativ risk som ju ofta nämns i samband med att resultat från överlevnadsstudier diskuteras. Vad innebär relativ risk och hur bestäms den?

Svar 3: Sannolikheten för en negativ händelse brukar benämnas "risk". I en klinisk studie kan "risken" beräknas som antalet patienter som drabbas av den negativa händelsen dividerat med det totala antalet patienter. Den relativa risken beräknas som sannolikheten för en patient i en behandlingsgrupp att råka ut för en definierad negativ händelse dividerat med motsvarande sannolikhet för kontrollgruppen. Den **relativa risken** (RR) beräknas således

som kvoten mellan två riskmått. Antag exempelvis att det i behandlingsgruppen i en kontrollerad studie är 14 patienter utav 1000 (1.4 %) som avlidit medan motsvarande siffra i kontrollgruppen är 20 patienter utav 1000 (2.0 %). Den relativa risken beräknas som sannolikheten för en patient i den aktiva gruppen att avlida dividerat med motsvarande sannolikhet för kontrollgruppen, dvs $0.014/0.02 = 0.7$. Resultatet ger en indikation på att behandlingen är effektiv eftersom värdet på RR understiger 1. Man ska tolka resultatet som att för patienter som genomgår den aktiva behandlingen så är risken att avlida 70 % av den risk som de patienterna i kontrollgruppen är utsatta för. Detta kan också uttryckas genom att säga att den **relativa riskreduktionen** (RRR) är 30 %. Ett annat sätt att presentera utfallet är att beräkna den **absoluta riskreduktionen** (ARR). I exemplet blir denna $0.020 - 0.014 = 0.006 = 0.6 \%$. I samband med ARR nämns ibland också begreppet NNT (Number needed to treat), vilket beräknas som $1/ARR$. Med siffrorna i exemplet så behöver alltså i genomsnitt $1/0.006 \sim 167$ patienter behandlas för att spara ett liv.

Fråga 4: Jag jobbar för närvarande med en klinisk prövning på ett av våra större sjukhus. Den ansvariga studiesköterskan på kliniken meddelade mig, med avseende på källdataverifikation, att personal från läkemedelsindustrin/CRO endast har möjlighet att ta del av patientjournaler, provsvar o.dyl. som tillkommit efter det att patienten har skrivit på det informerade samtycket. Den eller de journaler som förts i samband med patientens besök innan studien startat är inte tillgängliga för läkemedelsindustrins personal. Undantag är om problem uppstår under studien och tillgång till tidigare journaler är nödvändiga för ställningstagande till behandling av patienten



eller för bedömning av patientens fortsatta deltagande i studien. I de fallen avgör patienten och provaren tillsammans vilka som ska få tillgång till dessa uppgifter.

Kontentan av detta blir att jag bara kan kontrollera vad läkaren skrivit i CRF mot de journalanteckningar som förts efter det att patienten skrivit under samtycket. Däremot kan jag inte kontrollera patientens sjukdomshistoria eller andra parametrar som är viktiga för inklusion. Sköterskan menade att ovanstående ställningstagande var baserat på sekretesslagen, allt enligt sjukhusets jurist. Är detta en rimlig tolkning?

Svar 4: Källverifikation är vårt tyngsta vapen för att kvalitetssäkra de data som rapporteras i en klinisk prövning. Innan så får ske skall förstås en sekretessförbindelse upprättas. Så till frågan: har monitor rätt att se journalanteckningar som förts innan samtycket skrevs på?

Genom det informerade samtycket samtycker patienten till att monitorn, i samråd med läkaren, får jämföra de i studien rapporterade uppgifter med de uppgifter som finns i journalen. Som beskrivs ovan, för att verifiera sjukdomshistoria och vissa inklusions- och exklusionskriterier behöver monitorn även ta del av tidigare journalanteckningar. För att monitor skall kunna göra detta utan att bryta mot lagar och förordningar, skall förfarandet tydligt framgå i den information som lämnas till patienten. Den kan med fördel även förtydligas i den skriftliga informationen. Förutsatt att patienten informerats korrekt anser vi att detta är förenligt med sekretesslagen.

Monitorn har förstås inte rätt att ta del av tidigare journalanteckningar som inte behövs för aktuell källverifikation.

Fråga 5:

Vad är det som gäller när en provare skall

signera ett CRF? Skall han/hon signera varje sida? Varje besök? Sista sidan? Jag har letat och inte hittat något egentligt svar eller rekommendationer om detta. Är det olika beroende på studiens längd och antal besök? Skall det bestämmas i protokollet innan studiestart vad som skall gälla för varje enskild studie? Är det olika beroende på om studien är industriinitierad eller provarinitierad?

Svar 5: GCP gäller för alla studier som faller under definitionen klinisk prövning. I fallet ovan är det således ingen skillnad på hur CRF skall hanteras, industriinitierad eller ej. Hur signeringen av CRF lämpligen skall gå till är, som du skriver, beroende av studielängd och när i tiden CRFen samlas in för att data skall kunna bearbetas. En provare skall alltid granska och genom sin signatur godkänna data som nedtecknats i CRF innan denna procedur börjar.

Det tycks mer än överarbetat att varje sida skall signeras. För en studie som pågår under en längre tid kan vi rekommendera att varje patientbesök signeras av provaren för att insamling av data skall kunna påbörjas under studiens gång. För korta studier kan det räcka med en signatur för varje patient-CRF. Detta förutsätter då att CRFen samlas in först när patienten är klar i studien.

Helena Lomberg



**B****Porto
betalt**

12(12)

Prövningen per e-mail

Vi har många medlemmars mailadresser men saknar fortfarande en del. Om du inte har lämnat din e-mailadress till Apotekarsocieteten ber vi dig att skicka den till anita.ljung@swepharm.se

Berit Westberg

Trevlig sommar!



Redaktionens hörna

Deadline för bidrag till tredje numret under 2003 är:

15 september

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: Lotta Lindh Åstrand, Gunn Johansson, Elisabeth Logander, Berit Westberg, Marie Aldén Raboison, Helena Lomberg och Solveig Wennerholm