

Prövningen

Informationsblad från Föreningen för Klinisk Prövning



I detta nummer bl.a.:

- Ordföranden har ordet
- EU Direktivet i kraft
- Utfallsmått
- Läkemedelsförsäkringen Juni 2004
- Fas I - förr och nu
- Frågor och svar



Ordföranden har ordet

Utanför mitt fönster har de flesta knoppar brutit ut på buskar, träd och blommor. Hade jag befunnit mig ett antal mil norrut så hade det inte varit så. Detta år känns det som att våren kommit tidigare eller beror det på att så mycket annat varit i fokus... I alla fall så lyser bokträdens blad ljusgröna och vittnar om att en underbar årstid ligger framför oss. Undrar om de som arbetar med kliniska prövningar på Läkemedelsverket har hunnit fundera över om våren kommit i Uppsala. De tycker förmodligen att den här våren gått väldigt mycket snabbare än tidigare år.

På tal om knoppar som brister, så brast knoppen "nya" LVFS 2003:6 ut i full blom den 1 maj 2004. Vad innebär då de nya föreskrifterna LVFS 2003:6 för oss rent praktiskt i Sverige? Med några få ord så är det inga stora dramatiska förändringar som väntar eftersom Sverige jämfört med en del andra EU länder även tidigare haft ungefär likadan organisation både för myndighet och etikprövningsnämnder. Ska man utveckla det lite mer så innebär förändringen att det blir enklare med vissa delar och kanske lite svårare med andra delar, i alla fall i ett inledningsskede innan vi vant oss. Tanken med EU direktivet i stort är att harmonisera ansökningsförfarandet inom EU och att utöka skyddet för utsatta grupper av patienter i forskning.

Sverige hade även tidigare ett bra system med granskning av hur vi tog om hand försökspersoner och patienter i klinisk forskning. Förändringen i nya EU direktivet gör det antagligen lite svårare att i vissa fall hantera hur man ska genomföra forskning på utsatta grupper t.ex barn.

En annan förändring är att vid ansökan om tillstånd hos Läkemedelsverket så ska efter 1 maj endast en ansökan lämnas in per land även om man har t.ex fem centra i landet. Den ansvarige för projektet är sökande företag eller ansvarig prövare (sponsor) och ska lista alla centras ansvariga prövare. I ansökan till regional etikprövningsnämnd ska bifogas CV på ansvarig prövare på varje centra och ett intyg ska biläggas där verksamhetschefen intygar att ansvarig prövare är lämplig att genomföra prövningen och att det på kliniken finns tid och resurser i form av personal och utrustning att starta och genomföra den kliniska prövningen.

Studerar man LVFS 2003:6 lite noggrannare så finner man en tydlighet vad gäller kravet på dokumenterad kompetens hos ansvarig prövare. Detta har fört med sig att flera aktörer ger kurser i klinisk prövningsmetodik med GCP för prövare, och på flera kurser med GCP som riktar sig i första hand till andra yrkesgrupper inom klinisk prövning finner man läkare som deltagare.



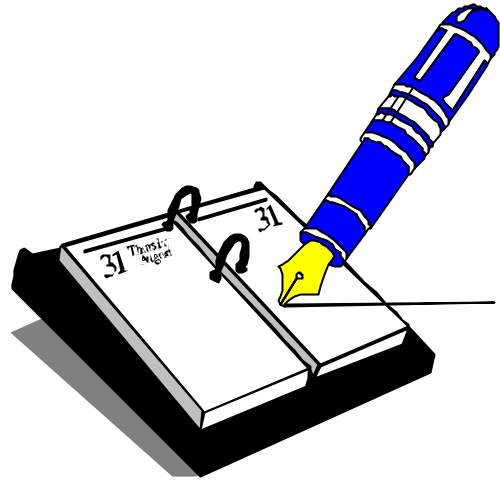
Plötsligt eller kanske successivt under de senaste två åren så har det blivit vanligare att gå kurs i GCP, det som tidigare på något sätt ansågs följa med ämbetet

Dessutom har det under senare år startat ett antal olika kliniska forsknings- och prövningscentra som bl.a har som uppgift att se till att kliniska prövningar som startas av prövare får råd, stöd och hjälp med olika delar för att uppnå en bra kvalitet och som gör att kliniska prövningar genomförda i Sverige fortsätter att ha hög kvalitet. På sidan 6 i Prövningen kan Du läsa mer om detta.

Kliniska prövningar befinner sig i en föränderlig tid.

Utmaningar hela tiden

Solveig Wennerholm
Er ordförande



Kalendarium

Laboratoriets roll vid kliniska prövningar

2 september 2004, Apotekarsocieteten,
Wallingatan, Stockholm

GCP kurs för prövare

Kursen går igenom de olika faserna i en klinisk prövning och belyser dessa ur den ansvarige prövarens synvinkel.

21-22 september 2004, Apotekarsocieteten,
Wallingatan, Stockholm

Prövningsläkemedel en nödvändighet

28 september 2004, Stockholmsmässan, Älvsjö

Barn och läkemedelsutveckling - barn är inte små vuxna

29 september 2004, Stockholmsmässan, Älvsjö

Mer information hittar du på www.swepharm.se



Temadag kring utfallsmått i kliniska prövningar

En temadag runt hur utfallet mäts i kliniska prövningar och vad det har för betydelse i klinisk praxis genomfördes den 29 mars. Ansvariga för temadagen var *Peter Höglund, Universitetssjukhuset i Lund* och *Gary Jansson, Q-Med, Uppsala*. Ett väl varierat program samlade ett 50-tal intresserade. Statistiska beräkningsmodeller blandades med klinikers överväganden. Representanter från LV talade om myndigheternas syn på val av utfallsvariabel och vi fick inblick i Läkemedelsförmånsnämndens (LFN) arbete. Det sistnämnda var givande för många av oss som inte kommer i kontakt med LFNs arbete i vardagen.

Ett läkemedels effekt kan mätas genom att titta på dess verkningar på t.ex. symptom, överlevnad, funktion eller utläkning. Förutom typ av effekt bör man bestämma sig för vilken typ av utfallsmått som är lämplig att studera, då valet av utfallsmått ofta blir avgörande för en studies resultat. Vill man välja enkla eller sammansatta utfall, kliniska utfall eller biomarkörer och surrogatvariabler? Ska utfallen mätas i en homogen eller sammansatt population och vilka etiska överväganden finns inför valet av respektive mått?

Surrogatmått

Användandet av surrogatmått som ersättning för kliniskt meningsfulla utfall är etablerat i klinisk forskning, som t.ex. vid studier av astma, hjärt- och kärlsjukdom eller AIDS, där "Forced Expiratory Volume", blodtryck respektive "viral load" är accepterade effektmått.

Varför mäter vi inte direkt det kliniskt meningsfulla? Det är inte så entydigt som det först kan förefalla. För mätning av symptom kan man t.ex. fråga sig vems bedömning som gäller eller vilket symptom som är viktigast för en enskild patient; för mätning av livskvalitet finns en mängd olika frågeformulär, både generiska och sjukdomsspecifika, och vilken är då mest sensitiv? Att titta på överlevnad tar tid, är dyrt, och har naturligtvis en del etiska implikationer. Dessutom kommer kanske ny information under prövningens gång. Fördelar med surrogatmått är att snabbare beslut om läkemedlets potential kan tas, vilket betyder att läkemedlet snabbare kommer ut på marknaden och till patienten, kostnaderna för studier minskar och därmed kan läkemedelspriset kanske reduceras. Nackdelarna, å andra sidan, är att surrogatmått ofta inte är validerade utan baseras på mekanismer.

Statistikerns syn på surrogatmått

För en statistiker är det viktigt att surrogatvariabeln valideras genom stora multicenterstudier, där helst flera läkemedel med liknande verkningsmekanism samt väldefinierade patientkategorier ingår. En surrogatvariabel ska inte bara korrelera med utan prediktera kliniskt utfall. Problem för utvärdering av variabeln kan vara olämpligt val av tidpunkt för mätning, eller att förhållandet mellan surrogatvariabeln och kliniskt utfall ser olika ut i olika subgrupper.

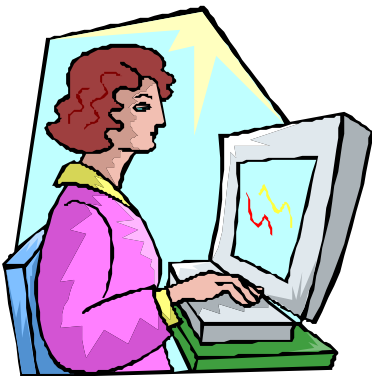
Klinikerns syn på surrogatmått

För en kliniker är det viktigt att veta om surrogatmålet korrelerar med patientens känsla av välbefinnande. Problemet är att positiva effekter kan ta andra vägar än via surrogatvariabeln. Dessutom, vilket är mycket viktigt, påvisar surrogatvariabeln inte alltid ev. biverkningar, och en missvisande bild av risk-nyttabalansen kan erhållas. För att fastställa sambandet mellan patienters nytta och surrogatmått bör man låta patienten avgöra.

Sammansatta utfall

Som exempel på s.k. sammansatta utfall kan man tänka sig en hjärta/kärlstudie där man väljer att göra en sammanlagd utvärdering av först mortalitet, för det andra andel patienter som kan genomföra ett konditionstest, och för det tredje resultaten av testet. Man bör mäta alla utfall som är lika allvarliga som det utfall som är grundfrågeställning.

Rationalen bakom de sammansatta variabelerna måste vara klar; det går att kombinera utfall med samma svårighetsgrad (kliniskt motiv) eller utfall med samma etiologi (vetenskapligt motiv). Det kan dock vara svårt att tolka och överföra resultat till situationer med icke-identiska populationer, eller till subgrupper när studien är dimensionerad för en hel population.



Läkemedelsverkets syn på utfallsmått

Viktigt för Läkemedelsverkets bedömning av utfallsmått är om de är patientrelevanta, om det finns möjlighet att upptäcka förändringar (dvs. mäts surrogatmåten tillräckligt ofta), har de klinisk relevans (frågeställningen kan vara hur man värderar antal responders vs utfall av en enskild variabel), och om de är validerade.

Det finns dock ex. på studier som trots att de är välkontrollerade och utfallsmått är enligt riktlinjer, kan leda till tolkningsproblem. Dels kan man inte generalisera resultat till övergripande indikationer om effekt mätts i specifik population, dels kan riktlinjer snabbt bli föråldrade då behandlingspraxis ständigt förändras.

Läkemedelsförmånsnämndens arbete

Ann-Christine Taubermann inledde med att berätta om det statliga subventioneringssystemet, där fördelarna blir ett effektivare sätt att bedöma läkemedel och dess användning ur ett samhällsperspektiv. Därmed ges också möjlighet till ett enhetligt nationellt läkemedelsförmånssystem.

Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) tittar i sin bedömning av huruvida ett läkemedel ska subventioneras eller inte på kostnads - nytta balansen. Beslut tas på grundval av tre principer: människorätts-, behovs- och solidaritets-, och kostnadseffektivitetsprincipen. Sammanlagt ska 2000 läkemedel, från 49 olika klasser gås igenom, ordning prioriteras efter försäljningssiffror. Företagen kan överklaga beslut om icke-subventionering till Förvaltningsdomstolen.



Diskussion kring LFNs arbete

Tanken är att läkaren ska ta hänsyn till en kedja av bedömningar (från LV till LFN och vidare till Läke-medelskommittéerna ute i landet) när han/hon förskriver läkemedlet till patienten. I dagsläget har inte denna process fått full genomslagskraft.

Auditoriet ansåg dock att läkarna fortsatt måste ha möjlighet att göra sin egen bedömning för att kunna individualisera behandling, så har ju också vissa läkemedel fått utökade indikationer med tiden.

Bedömningen av läkemedel ur ett samhällsperspektiv baseras till stor del på hälsoekonomiska studier. Problemet är att få underlag från svenska förhållanden; resultat av hälsoekonomiska studier måste anpassas till klinisk praxis i respektive land. Det finns heller inga riktlinjer för hälsoekonomiska studier i Europa.

LFN har ingen speciell policy vad gäller surrogatvariabler. Om man ska tänka sig riktlinjer för surrogatvariabler bör det åtminstone vara per läkemedelsklass, inte indikation. Frågan är hur mycket mer värt i pengar det är att ha bra data på kliniska utfall än på surrogatvariabler. Är skillnaden i kunskapsvärde stor nog att påverka myndigheters beslut?

Marie Aldén-Raboison

EU DIREKTIVET I KRAFT

Med anledning av att det nya EU Direktivet för kliniska prövningar trätt i kraft den 1 maj har Läke-medelsverket nyligen hållit tre informationsträffar. Båda gångerna var träffarna mycket välbesökta och vittnar om det sug efter information som finns just nu.

Läke-medelsverket har under en lång tid arbetat hårt med att förbereda övergången till den nya lagstiftningen. Detta har inneburit en översyn av verksamheten inklusive praktiska rutiner, IT-stöd mm. Det har också varit viktigt att få ut information genom temadagar, träffar och via hemsidan.

Bakgrunden presenterades och det konstaterades att till Direktiv 2001/20/EC som alltså fick laga kraft den 1 maj hör ett antal riktlinjer. De har nyligen reviderats och är nu ute i version *April 2004*. De innehåller en hel del nytt och vi rekommenderades att läsa igenom dem för en uppdatering. En annan viktig information är att den ursprungliga riktlinjen om GCP inte kommer att finaliseras utan blir ett eget "GCP Direktiv" som troligen kommer ut senare i år.

Vi uppmanades alla att hålla koll på LVs hemsida där mycket matnyttig information finns att tillgå. Bilderna som presenterades av Birgitta Pettersson på informationsträffarna finns också där en viss tid framöver.

Läke-medelsverkets hemsida www.mpa.se

Kerstin Ejerhed





Inbjudan

Vi är ett 15-tal personer som alla arbetar på olika konstellationer av klinisk forsknings/prövningscentra runt om i landet där de akademiska studierna ligger oss varmt om hjärtat. Vi är på väg att bygga upp ett ideellt nätverk med syfte att underlätta klinisk forskningsverksamhet i Sverige.

Områden som vi bl a diskuterar är utbildning av prövare/forskningssjuksköterskor, samarbete med myndigheter, Sveriges konkurrenskraft inom kliniska prövningar etc.

Vi vill på detta sätt berätta att vi finns och inbjuda fler att vara med i vårt nätverk. Känner du ett behov av att få träffa kollegor, dryfta knepiga frågeställningar och dela med dig av dina erfarenheter anmäl gärna ditt intresse till någon av oss.

Med vänliga hälsningar
Nätverket genom Maria Nehlin

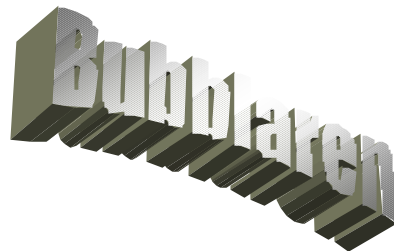
Maria Nehlin
UCR (Uppsala Clinical Research)
Akademiska sjukhuset
Uppsala
018-611 95 10
Maria.Nehlin@ucr.uu.se

eller

Mia Englund
CRS (Clinical Research Support)
Universitetssjukhuset Örebro
019-602 66 57
mia.englund@orebroll.se

Vi som träffats hittills är:

KFE (Klinisk Forskningsenhet, Lund)
RSKC (Region Skånes
Kompetenscentrum för Klinisk Forskning)
Monitour AB (Karlstad)
SCRI (Scandinavian Clinical Research
Institute, Göteborg)
BCRC (Berzelius Clinical Research
Center, Linköping)
CRC (Clinical Research Center,
Karolinska sjukhuset)
CTC (Clinical Trial Center, Huddinge)
TEKLA gruppen (Linköping)
KUS KPE (Karolinska sjukhuset Kliniska
Prövningsenhet)



Den största svårigheten är inte att få folk att acceptera nya idéer, utan att få dem att överge de gamla.

John M. Keynes



Prövningen fortsätter i detta nummer temaserien som belyser kliniska prövningar ur olika perspektiv. Gertrud Lundkvist har arbetat inom Klinisk Farmakologi, Universitetssjukhuset i Lund sedan 1980 och ger oss här en spännande bild av hur arbetet på en fas I enhet utvecklats genom åren.

Den akademiska Fas I enheten - förr och nu

Jag är utbildad biomedicinsk analytiker och mitt inträde i klinisk farmakologi var via dess läkemedelslaboratorium. Klinisk Farmakologi i Lund har alltid varit en forskningsaktiv klinik och vi hade redan på 80-talet många doktorander. Deras doktorandprojekt innebar ibland mindre kliniska läkemedelsprövningar på friska försökspersoner och eftersom vi som var biomedicinska analytiker kunde ta blodprover blev det vi som fick göra detta. Vi hade en provtagningsstol på laboratoriet och det var vad som behövdes. I början stack vi varje gång vi skulle ta prov för det var ingen av oss som kunde sätta en venflon men så småningom lärde en anestesijuksköterska oss detta. När vi skulle ge intravenösa infusioner fick vi låna en säng på medicinens intensivvårdsavdelning men när vi flyttade till nya lokaler 1986 fick vi två alldeles egna sängar i ett separat rum. De flesta studierna var "egna" akademiska studier men ibland genomfördes studierna som ett samarbete med läkemedelsindustrin.

Efterhand som tiden gick fick vi uppdrag från läkemedelsindustrin utan något egenintresse. Nu växte studierna i storlek men vi hade fortfarande bara två sängar. I slutet på 80-talet utförde vi ett flertal studier på glukokortikoider där vi mätte kortisolhalten i blodet under natten. Vi körde 8-10 försökspersoner varje natt och vad gör man om man bara har två sängar? Jo, man tar madrasser och kuddar och sedan ber man försökspersonerna att ta med egen sovsäck. Sedan fick de ligga på golvet på alla våra expeditioner. Vi smög in på natten, tände skrivbordsbelysningen och tog provet när de låg på golvet - ganska obekvämt för personalen men det gick bra.

Fram till bara för några år sedan så ställde personalen ofta upp som försökspersoner. På 80-talet var ersättningen skattefri vilket innebar ett litet lönetillskott. Det var naturligt att personalen deltog och vi såg inget oetiskt i detta. Vi hade en studie i början av 90-talet där syftet med studien var att jämföra renalt clearance av kodein och dess metaboliter mellan friska och njursjuka. Alla fick tre tabletter 25mg kodein på morgonen på fastande mage. Vi var flera bland personalen som deltog men allt eftersom vi startade och nådde C_{max} blev vi så snurriga och påverkade så vi fick dela plats i de två sängar vi hade. Idag följer vi ICH's Guideline for GCP, CPMP/ICH/135/95 punkt 1.61 som säger att personer får ej delta i en prövning om det anses kunna finnas ett beroendeförhållande mellan personen och ansvarig läkare eftersom detta beroendeförhållande kan påverka samtyckets frivillighet. Idag känns det bra att det finns tydliga regler för deltagande, men som jag nämnde tidigare så tyckte vi inte det förr.



I vårt arkiv finns kopior på alla de ca 100 studier som vi genomfört sedan 1988. Troligtvis lämnade vi iväg allting till läkemedelsbolaget före 1988 och några Investigator´s file har vi inte. Jag tittar i en Investigator´s file från 1990 och ser att allting ryms i en pärm. Idag har vi ibland både fyra och fem pärmor för att arkivera allting. 1990 var datorerna inte så vanliga så väldigt mycket är handskrivet.

Journaler på friska försökspersoner infördes inte hos oss förrän 1992. Vår sjukhusjurist menade att våra försökspersoner inte omfattades av journallagen men Sighild Westman Naesser på Läkemedelsverket hade en annan uppfattning. Idag ser man det som väldigt naturligt att skriva in allting i journalen som är av medicinsk betydelse för försökspersonen.

Åren har gått och hur ser det ut idag? Man kan bara konstatera att det har varit en otrolig utveckling inom alla områden. Vår Fas I enhet har idag 9 sängar, alla med telemetriövervakning. Vi genomför 6-10 studier per år och då i huvudsak fas I studier. Vi gör en del fas II studier på patienter men eftersom vi inte har egna patienter blir det i samarbete med andra kliniker.

Vi som arbetar inom enheten är en medicinsk chef (specialistkompetent läkare inom klinisk farmakologi), fyra underläkare, en sjuksköterska, en biomedicinsk analytiker och så jag som arbetar som prövningskoordinator. Dessutom har vi ett flertal timanställda sjuksköterskor.

Våra kunder är allt från små till stora läkemedelsföretag. Första kontakten sker antingen direkt med företaget eller via ett CRO och nästan alltid vill de att vi ska börja med att försöka räkna ut ett pris på prövningen. Det underlättar om man har ett draft av ett protokoll men många gånger är det bara en översiktsplan man får utgå ifrån. Det är mycket man ska tänka på när man räknar på kostnader; personal, lokaler, laboratorieprover, material, service på utrustning, telefon och IT kostnader, overheadkostnader (klinikledning etc). Vid fas I studier betalas arvode till försökspersonerna och med sociala avgifter blir det ofta 25-30% av totalpriset för prövningen.

Det lilla företaget har begränsade resurser och läkemedelsprövningar kostar pengar. Det lilla företaget vill kanske minska antalet försökspersoner eller antalet studiedagar och då är det viktigt att vi kan hjälpa till att designa studien så att kunden får ut det bästa och till ett pris som de blir nöjda med.

Det är stor skillnad med att arbeta med små företag jämfört med de stora bolagen. De stora företagen har oftast ganska färdiga protokoll som vi visserligen lämnar synpunkter på men designen är klar. De skriver försökspersonsinformation och sköter hela proceduren kring ansökningar till Läkemedelsverket och regional etikprövningsnämnd. För de mindre företagen utför vi allt detta arbete, såvida det inte finns ett CRO.





Vi är en liten fas I enhet vilket innebär att vi inte har möjlighet att ha en egen QA-avdelning. Vi har löst det med en extern granskning av vår verksamhet varje år. Auditören går igenom vårt kvalitetssystem med alla SOPar och rutininstruktioner och vi får väldigt bra feed-back av honom om hur vi ska göra för att följa alla regelverk.

Det känns otroligt stimulerande att arbeta på en liten Fas I enhet. Vi som arbetar här får göra "allting" och vi får delta i så många olika projekt. Den ena studien är inte den andra lik. Det är mycket administration på en prövningsenhet idag jämfört med förr. Det är SOPar, rutininstruktioner, körkort, utbildningskort osv. Att jobba med alla delar är väldigt lärorikt.

Viktigt när man är en liten enhet är att bygga upp och underhålla ett nätverk av kontakter, dels på olika läkemedelsföretag och dels inom sjukhuset. I Lund har vi ett nät av forskningssköterskor och biomedicinska analytiker som träffas på lunchmöten några gånger varje termin där vi försöker ta upp aktuella ämnen.

Arbetet på en liten fas I enhet är nog i många avseende likt arbetet på det mindre företaget med möjlighet för de anställda att påverka både sin arbetssituation och sina arbetstider. Arbetsgruppen arbetar som ett team och det är nog det som känns allra mest stimulerande med mitt arbete.

Gertrud Lundkvist
Klinisk Farmakologi
Universitetssjukhuset, Lund

Bästa skyddet för patienter vid kliniska prövningar

I samband med kliniska prövningar med läkemedel bör man alltid se till att det finns ett tillfredsställande försäkringsskydd för patienterna. När det gäller prövningar i Sverige löses detta genom Läkemedelsförsäkringen som är fördelaktigare än andra jämförbara försäkringslösningar.

Det första man skall göra är att undersöka om den som tillverkar läkemedlet som skall användas i studien är medlem i LFF (Läkemedelsförsäkringsföreningen). Vidare bör man kontrollera att den som utför prövningen har tecknat patientförsäkring som omfattar eventuella behandlingsskador som kan inträffa i samband med läkemedelsprövningen. Offentliga vårdgivare har alla tecknat patientförsäkring hos LÖF (Landstingens Ömsesidiga Försäkringsbolag) men inte alla privata vårdgivare.

Läkemedelsförsäkringen gäller för läkemedel som tillhandahålls i Sverige. När det gäller kliniska prövningar omfattas enbart sådana som utförs i Sverige.

Med läkemedel avses sådana varor som läkemedelslagen är tillämplig på. Däremot gäller inte försäkringen för naturläkemedel, vissa utvärtes läkemedel eller homeopatiska läkemedel. Medicintekniska produkter omfattas inte heller av försäkringen.



När gäller försäkringen?

Det räcker om skadan eller sjukdomen med övervägande sannolikhet har orsakats "genom medicinering eller annan användning av läkemedel i sjuk- och hälsovårdande syfte eller i klinisk prövning av nya läkemedel" (fas I-IV). Om flera läkemedel används, är det inte nödvändigt att bevisa vilket läkemedel som har orsakat skadan. Beviskravet på samband i försäkringen är betydligt mildare än det beviskrav, som domstolarna praktiserar; "till visshet gränsande sannolikhet".

Ersättning för läkemedelsskada lämnas om patienten fått en fysisk skada eller sjukdom. Psykiska sjukdomar omfattas inte av försäkringen. Däremot kan patienten få ersättning för psykiska symtom som orsakats av eller är en följd av påvisbara kroppsliga skador.

Om en skada orsakats av en säkerhetsbrist i produkten kan man få ersättning för psykiska skador och skador p.g.a utebliven effekt (enligt produktansvarslagen).

En läkemedelsskada kan i vissa fall anses vara en behandlingsskada. Då gäller patientförsäkringen. Det kan till exempel röra sig om skada som är orsakad av "förordnande eller utlämnande av läkemedel i strid med föreskrifter eller anvisningar".

När får patienten ersättning?

När det väl är fastställt att det inte finns något hinder för att den skadelidande kan få ersättning görs en skälighetsbedömning. Grundsjukdomens och läkemedelsskadans svårighetsgrad är de viktigaste faktorerna vid skälighetsbedömningen. Principen är att ju allvarigare grundsjukdom, desto större risk måste en patient godta utan rätt till ersättning från försäkringen. Läkaren gör i det enskilda fallet en medveten avvägning mellan risken för biverkningar och sjukdomens svårighetsgrad. En patient med en allvarlig grundsjukdom måste kanske behandlas med en medicin som är känd för att kunna ge svåra biverkningar och får då tåla dessa. Detta innebär också att ju mer bagatellartad sjukdomen är, desto större är utsikterna till ersättning även för ringa skada.

En känd och relativt frekvent biverkan som leder till en sjukdomsperiod kortare än tre månader, brukar räknas så ringa att den inte ersätts. Som exempel kan tas hudutslag som en biverkan av behandling mot infektion. Dock ersätts även kortare sjukdomsperioder om biverkningen av infektionsbehandlingen är allvarlig.

Läkemedelsskador som uppkommit vid förebyggande läkemedelsanvändning, t ex vaccinering, ersätts i regel. Patienten måste ha följt de anvisningar som finns för läkemedlet. Man får inte ersättning om man använt ett receptbelagt läkemedel som förskrivits till någon annan eller som man kommit över på annat sätt utan eget recept. Försäkringen ersätter inte skador på grund av utebliven effekt eller följdskador orsakade av olämplig sysselsättning i samband med medicinering.



Hur bestäms ersättningen?

Ersättningen för läkemedelsskada bestäms enligt skadeståndslagens regler. Det innebär att den skadelidande får ersättning för kostnader han haft i samband med skadan, ersättning för sveda och värk, ersättning för lyte och men samt ersättning för inkomstförlust. Försäkringen är subsidiär. Det innebär att man först gör avdrag för sjukersättning från försäkringskassan när en inkomstförlust ska beräknas.

Försäkringen betalar ut högst 10 mkr för varje skadad person och 200 mkr för samtliga skador som anmäls under ett och samma kalenderår.

Skadeanmälan

LFF anlitar försäkringsbolaget Zürich för utredning och reglering av skador. Det är till Zürich man skall lämna sin skadeanmälan skriftligt. Försäkringen bekostar inte om den skadelidande anlitar juridiskt ombud i samband med skaderegleringen.

Den som vill begära ersättning från Läkemedelsförsäkringen skall göra en skriftlig anmälan om sin skada inom tre år från det att han fick kännedom om skadan. Gör man inte anmälan inom föreskriven tid förlorar man rätten till ersättning.

Överklagande

Om den skadelidande inte är nöjd med försäkringsbolagets beslut kan han överklaga sitt ärende till Läkemedels-skadenämnden. Nämnden avger sitt yttrande i ärendet. Nämnden kan bestämma att den skadelidande har rätt att få sina kostnader ersatta för juridiskt ombud i samband med överklagandet.

Om den skadelidande efter att ha fått sin sak prövad av nämnden fortfarande inte är nöjd med beslutet kan han begära att ärendet skall avgöras av skiljemän enligt lagen om skiljeförfarande.

Kliniska provningar utanför Sverige

I Norge är Läkemedelsförsäkringen obligatorisk enligt lag. Det är prövaren som måste se till att försäkringspremie betalas.

I Finland är Läkemedelsförsäkringen liksom i Sverige frivillig. För att provningen skall omfattas av försäkringen skall tillverkaren/importören vara medlem i Andelslaget för läkemedelsförsäkring.

I Danmark finns det en Läkemedelsförsäkring men den sköts av staten utan någon medverkan av läkemedelsindustrin. För att ha ett tillräckligt försäkringsskydd vid provning i Danmark måste en sedvanlig



försäkring för klinisk prövning tecknas hos försäkringsbolag. Detta gäller också för prövningar i övriga länder i Europa.

**Ralf Blomgren, VD i
Läkemedelsförsäkringsföreningen**

Faktaruta

Läkemedelsförsäkringen har funnits sedan den 1 juli 1978. Det är en frivillig, kollektiv försäkring. I motsats till patientförsäkringen är den inte reglerad i lag.

Läkemedelsbranschen har slutit sig samman i en förening, LFF (Läkemedelsförsäkringsföreningen), som solidariskt ska stå för ersättning till patienter som fått oförutsedda skador orsakade av läkemedelsbiverkningar. Försäkringen gäller endast skador orsakade av läkemedel som patienten fått i Sverige. Dessutom ska läkemedlet komma från tillverkare eller importörer av läkemedel som är medlemmar i LFF, vilket 99,3 procent av alla aktörer på den svenska läkemedelsmarknaden idag är. LFF anlitar försäkringsbolaget Zürich för att hantera anmälningar och göra utredningar.

För ytterligare information om Läkemedelsförsäkringen i Sverige se www.lakemedelsforsakringen.nu. Frågor om försäkring utanför Sverige besvaras av LFFs kansli.

Diplom i klinisk prövning



Vid en enkel ceremoni den 29 mars i samband med Föreningens temadag om utfallsmått i kliniska prövningar delades diplom i klinisk prövning ut till Gunn Johansson, Lotta Lindh-Åstrand, Karin Edfors, Susan Suchdev och Sara Vincent med sina väl förtjänta diplom i klinisk prövning. Ulf Olsson kunde tyvärr inte delta vid diplomutdelningen och saknas följaktligen på bilden.



Höstens diplomeringstillfälle äger rum den 8-9 december 2004. Sista ansökningsdag är den 15 oktober. Information och ansökningshandlingar finns på www.swepharm.se, kan också rekvireras från inger.fagerhall@swepharm.se fax 08-20 55 11, tel 08-723 50 87.



Frågor och Svar...

Välkommen till Frågor och Svar spalten där vi tar upp aktuella frågor som rör det kliniska provningsarbetet.

Frågor från läsekreten diskuteras och svaren stäms av i styrelsen, där såväl Läkemedelsverket, som etikprovsnämnderna, 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@nmct.com

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

I samband med temadagen "Klinisk forsknings möjligheter i Europa – nya direktivets konsekvenser" den 13 januari ställdes frågor angående de nya etikprovsnämndernas arbete. I förra numret tog vi en del av de frågor som skriftligt kom in efter mötet. Nedan följer några frågor som inte besvarades i förra numret.

Det pågår ett arbete för att samordna rutinerna i de regionala etikprovsnämnderna, vilket gör att en del av våra svar inte kan anses som definitiva.

Fråga 1: Jag leder en studie som startade före 1 januari, 2004. Nu måste jag göra en väsentlig ändring av protokollet. Innebär detta att jag måste skriva en helt ny ansökan eller räcker det med ett amendment. Vad kostar det? Skall jag använda nu gällande " Notification of Amendment Form"?

Svar 1: I förra numret svarade vi att enligt den nya etiklagen måste man lämna in en ny ansökan för bedömning men att etikprovsnämnderna håller på att se över proceduren och möjlighet till förenkling.

Etikprovsnämnderna använder nu en förenklad procedur för studier startade innan 1 januari 2004 vilket innebär att du inte behöver göra en ny ansökan utan ansöker endast om godkännande av amendment. Däremot skall du fylla i den nya blanketten och skicka med den gamla ansökan inklusive bilagor och beslut eftersom de nya etikprovsnämnderna inte har tillgång till tidigare inskickade ansökningar och dokument.

Om den väsentliga ändringen innebär att du ansöker om att öppna ett nytt center råder vi dig att skicka med forskningshuvudmans intyg avseende provarens lämplighet samt att kliniken har resurser att genomföra studien. En del nämnder vill ha detta. Kostnaden är 2 000 SEK och ärendet behandlas som ett amendment. " Notification of amendment Form" skall inte användas eftersom detta formulär endast gäller för studier inskickade efter 1 maj 2004. Vi rekommenderar att man alltid kontaktar berörd etikprovsnämnd för korrekt information.



Fråga 2: Hur hanterar en regional etikprövningsnämnd en multicenter prövning som berör flera etikprövningsnämnder? Remitteras dessa ärenden vidare som tidigare?

Svar 2: Hur ansökan behandlas beror delvis på studiens komplexitet. Anser etikprövningsnämnden att man vill inhämta övriga nämnders uppfattningar i ärendet kan man göra detta. Liksom tidigare är det den handläggande etikprövningsnämnden som fattar *ett* beslut beträffande ansökan, oavsett hur många etikprövningsnämnder som har gett synpunkter. Den handläggande regionala etikprövningsnämnden kan överlämna ärendet till den centrala etikprövningsnämnden tillsammans med ett eget yttrande om den beslutar så, men ännu finns ingen sådan praxis beträffande komplicerande multicenterärenden.

I mindre komplicerade studier tas beslutet oftast i den etikprövningsnämnd dit ansökan skickats. Beslutet att godkänna provare baseras på provarnas CV samt skriftligt intyg från respektive forskningshuvudman att ansvarig provare är lämplig samt att resurser finns på kliniken. Vi vill dock understryka att dessa rutiner tillämpas idag av de flesta etikprövningsnämnder men först när riktlinjerna är klara vet vi bättre.

Vi vill dock poängtera att varje etikprövningsnämnd är enskild myndighet vilket kan komma att innebära att vissa skillnader kvarstår i framtiden.

Fråga 3: Räknas serum som ett vävnadsprov som därmed omfattas av biobankslagen?

Svar 3: Biobankslagen omfattar allt biologiskt material från människa som samlas och bevaras tills vidare och vars ursprung kan härledas till en individ. Vårt svar blir därför; Ja serum omfattas av biobankslagen förutsatt att provet vid förvaring kan hänföras till en viss person. Serum och annat biologiskt material som är oidentifierade, dvs för vilka det inte längre är möjligt att identifiera från vem proverna kom är inte längre biobanker. Man skall tänka på att spårbarhetskravet är långtgående och att det ur kvalitetskontrollsynpunkt vanligen är olämpligt att bedriva forskning med prover som inte kan spåras tillbaka till provgivaren.

Fråga 4: I ansökningsblanketten till etikprövningsnämnderna finns angivet vilka dokument som, i tillämpliga fall, skall bifogas ansökan. Vi kan inte se att CRF efterfrågas. Vid kontakt med en etikprövningsnämnd angav man emellertid att CRF skulle skickas in. Vad gäller?

Svar 4: Efter att ha tagit upp frågan med några etikprövningsnämnder är vår bedömning att de flesta anser att CRF inte behöver skickas in för att etikprövningsnämnden skall bedöma ansökan som komplett. Vi har dock inte haft möjlighet att kontakta alla i ärendet. I guidelines till EU direktivet om kliniska prövningar om ansökan till etikkommitté finns inte heller angivet att CRF skall bifogas ansökan.



Detta har dock varit uppe till diskussion. Ett dylikt krav skulle försena ansökan betydligt eftersom CRF oftast inte är klar vid denna tidpunkt. Även i denna fråga får vi dock avvakta och se vad etikprövningsnämndernas föreskrifter slutligen säger.

FÖRTYDLIGANDE FRÅN FÖRRA NUMRET:

I förra numret besvarade vi en fråga avseende krav på provarens protokollsunderskrift inför en komplett ansökan till etikprövningsnämnden.

Vi svarade då att; protokollet skall skrivas under av provaren för att vara komplett och eftersom protokollet skall skickas med i ansökan blir vårt svar ja.

Förtydligande: Eftersom endast koordinerande provares forskningshuvudman ansöker om godkännande att starta provningen gäller att koordinerade provares underskrift av protokollet skall skickas in. Övriga ansvariga provare på varje center måste också skriva under protokollet men det räcker att dessa underskrifter finns förvarade hos sponsor och på respektive centrum. De behöver således ej bifogas ansökan.

Redaktionens hörna



Nu tar redaktionen sommarledigt!

Deadline för bidrag till tredje numret under 2004 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:

Maria Nehlin, Gertrud Lundkvist, Ralf Blomgren, Kerstin Ejerhed, Helena Lomberg, Solveig Wennerholm och Marie Aldén Raboison.

Bilder: sidan 2, 4, 8 och 15 Microsoft