

Prövningen

Informationsblad från Föreningen för Klinisk Prövning



I detta nummer bl.a.:

- Ordförande har ordet
- GCP lika med kvalitet?
- Referat om elektronisk datahantering
- Forskningssköterskans roll i prövningen

Juni 2005



Ordföranden har ordet

Juni månad har infunnit sig och träden börjar få sin skira grönska. Livet känns väldigt påtagligt igen. Återigen är vi mitt inne i tiden när vi egentligen vill och borde stanna upp. Tjattigt, men vi tycker att vi inte hinner med. Vi borde stanna upp och bara njuta av den livgivande naturen som exploderar. Istället springer vi på för vi bara måste göra tusen saker klart. Sen tänker vi att vi ska slå oss ned, när vi har bestämt att det är sommar och ledighet.

I förra numret skrev jag att inga nya föreskrifter eller guidelines är nära förestående men där fick jag fel direkt. Man ska inte slå sig till ro någonsin. Det kom ett GCP-direktiv den 8 april: **Kommissionens direktiv 2005/28/EG av den 8 april 2005 om fastställande av principer och detaljerade riktlinjer för god klinisk sed i fråga om prövningsläkemedel för humant bruk samt av krav för att få tillstånd till tillverkning eller import av sådana produkter.** Detta direktiv träder i kraft 20 dagar efter publicering i Europeiska unionens officiella tidning. Medlemsstaterna skall sedan se till att de lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv träder i kraft senast den 29 januari 2006.

Vad står det i GCP-direktivet? Jag vill inte vara den som tolkar GCP-direktivet men

det finns 11 punkter med skäl till varför Europeiska Gemenskapen har antagit detta direktiv. Det jag fastnat för är ett avsnitt om icke kommersiella kliniska prövningar utan medverkan av läkemedelsindustrin där det skrivs att man kan ha litet andra krav på vissa delar i en klinisk prövning. Låt oss se vad det innebär när guidelines och de svenska föreskrifterna kommer. Förhoppningsvis blir det tydligt både för läkemedelsindustrin och för de prövare på klinik som vill genomföra en klinisk prövning där man har ett visst samarbete. Länken för att själv läsa och skriva ut GCP-direktivet finns på annan plats i Prövningen.

I detta nummer av Prövningen kan Du också läsa ett referat från en temadag om elektronisk datahantering som var både välbesökt och mycket nyhetsgivande. Artikelserien där olika yrkesgrupper ger sin syn på vardagen i det kliniska prövningsarbetet fortsätter. Det är mycket lärorikt att få en inblick i hur andra yrkesgrupper arbetar och resonerar för att få ökad förståelse för varför man agerar på ett visst sätt. I slutet av Prövningen får vi som vanligt några heta frågor inom området klinisk prövning belysta, frågor som oftast har stötts och blötts en hel del innan man kan komma till någon form av svar som man kan stå för. Frågor som tas upp i Prövningen är frågor som man inte så enkelt hittar svar på i föreskrifter. Det handlar om att vi tolkar saker olika, vi har

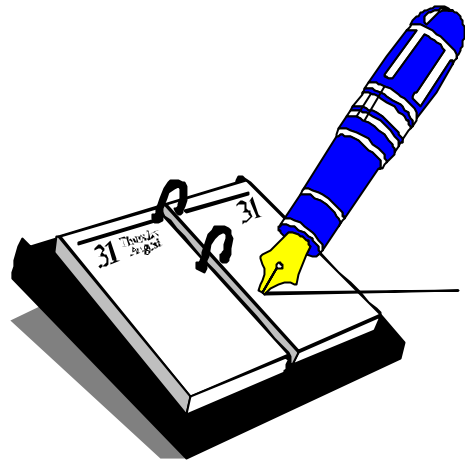


gjort si eller så av gammal vana eller också är det en ny föreskrift som inte har varit föremål för tolkning tidigare.

Föreningen för klinisk prövning har **25-årsjubileum** detta år och det kommer vi att uppmärksamma under hösten. När Du läser detta har föreningen precis genomfört en temadag om "Biverkningsrapportering i kliniska prövningar". När man tittar tillbaka i dokumentation från när Föreningen startade på 80-talet kan man konstatera att det var samma rubrik på en temadag som genomfördes då. Gör vi om samma saker fast i nya kläder?

Hela tiden utmaningar med kliniska prövningar

Solveig Wennerholm
Er ordförande



Kalendarium

29-30 september

Patientinformation för klinisk prövning - en del av samtyckesprocessen, Sigtunahöjden, Sigtuna

13 oktober

"SOP:ar i kliniska prövningar, hjälp eller stjälp?", Stockholm

24-26 oktober

Läkemedelskongressen, Folkets Hus, Stockholm

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



Leder följsamhet till GCP automatiskt till hög kvalitet i kliniska prövningar?

För en tid sedan gjorde Mats Lörstad (professor i kvalitetsteknik på Linköpings universitet) ett inlägg om kvalitetsbegreppet i kliniska prövningar i Läkartidningen (nr 43, 2004). Han menade att en kvalitetsrevision idag likställs med att kontrollera att komplett dokumentation från en studie finns tillgänglig, när kvalitet i stället borde innebära att man säkerställer att det man avser att mäta verkligen mäts. Lörstad ansåg att GCP inte är en garant för kvalitet, eftersom viktiga aspekter, som arbetet med att förebygga fel, genom t.ex. utbildning av prövare samt definition och standardisering av mätning av variabler, inte skulle täckas in av dessa riktlinjer. Konsekvenserna av bristande kvalitet, menade Mats Lörstad, kan då bli studier som inte uppvisar förväntade resultat.

Vi tycker att Lörstad tar upp viktiga aspekter. Kvalitetsarbetet i kliniska prövningar bör fortlöpande diskuteras och utvärderas. På vissa punkter vill vi dock reda ut begreppen.

Till att börja med håller vi inte med om Mats Lörstads påstående att GCP inte omfattar viktiga aspekter såsom förebyggande av fel, utbildning av prövare etc. GCP omfattar hela studieprocessen från design till slutrapport och uttalar krav på korrekt studiedesign och genomförande, samt på kompetent personal inom relaterade områden såsom biostatistik, medicin och GCP. Däremot håller vi med om att fokus på hur man uppfyller GCP-kraven lämnar en del i övrigt att önska. Mycken tid och resurser läggs på formalia. Vi vill dock påstå att det är utövarna

snarare än GCP i sig som är "boven i dramat". Diskussionen om hur GCP-kraven skall uppfyllas och därmed hur GCP påverkar kvalitetsarbetet inom kliniska prövningar är välkommen och förbättringar är önskvärda.

Definition av GCP

GCP står i korthet för:

"... an international ethical and scientific quality standard for **designing, conducting, recording and reporting trials** that involve the participation of human subjects.

Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that **the clinical trial data are credible.**"

Det är viktigt att poängtera att GCP omfattar hela studieprocessen, från design till slutrapport och att en essentiell del är att försäkra sig om trovärdiga data. Dessa trovärdiga data ska sedan användas för att de godkännande myndigheterna ska kunna acceptera en registreringsansökan. Mycket av komplexiteten i kvalitetsarbetet ligger sedan i tolkningen av hur man går till väga för att generera trovärdiga data.

Vetenskapligt välgrundade studier

Det står inte uttryckligen i ICH-GCP att datainsamling ska utföras enligt en standardiserad metod. Det står (fritt översatt) att: "... en studie ska vara vetenskapligt sund..." att "... kvalificerade individer ska bidra i allt från studiedesign till dataanalys..." samt att "... metoder och timing för mätning och analys av variabler ska specificeras...". Här, anser vi, bör man komma ihåg det faktum att en klinisk prövning inte enbart regleras av GCP. Istället bör GCP ses som ett slags "ramverk", ett standardiserat förhållningssätt till de vetenskapliga metoder vi använder. Det är ju den samlade medicinska och vetenskapliga kunskapen och erfarenheten

kring en indikation, samt metodik, som styr utarbetande av studiedesign, val av mätvariabler och skalor etc. I valet av en enskild variabel ingår till att börja med fastställandet av att den är relevant och validerad för denna typ av studier. Dessutom ska vi försäkra oss om att variabeln mäts på ett standardiserat sätt för att resultaten ska vara användbara. Det är riktigt, som Lörstad säger, att val och definition av mätvariabler inte regleras i detalj i GCPs riktlinjer men har man tolkat GCP rätt kan denna typ av analys knappast utelämnas.

Däremot finns det all anledning att fundera över hur mycket tid vi lägger ned på arbetet med att utarbeta studiedesign. Uppbyggnad av en studie, det vill säga utarbetande av studieprotokoll är en oerhört viktig fas. Det är ett faktum att vi ofta skyndar igenom protokolldesign därför att vi jagar datum till "First Patient In". Det finns en risk att man betalar för detta i slutändan. Enda sättet att försäkra sig om korrekta, trovärdiga och relevanta data är att bygga in kvalitets-tänkandet från början.

Utbildning av de medverkande i en studie

Vi vet alla att kompetens och utbildning i protokollets alla delar är fundamentalt för en väl genomförd studie. Ett av de grundläggande kraven i ICH-GCPs riktlinjer är därför just kompetens och utbildning av såväl prövaren som övrig personal på centret. I GCP § 4 beskrivs kraven på prövaren: "the investigator(s) should be qualified by education, training, and experience to assume responsibility for the proper conduct of the trial". Vidare ska monitorn vara "appropriately trained and should have scientific/and or clinical knowledge needed to monitor the trial adequately". Monitors kompetens och förståelse för sin uppgift är avgörande eftersom denne har ett viktigt ansvar att såväl utbilda centerpersonal som

att följa upp att träningen/utbildning varit tillräcklig genom att t.ex. försäkra sig om att protokollet i alla delar förstås och följts. Detta är en uppföljning som görs genom hela studien (se ICH GCP § 5.18.4.). Om felaktigheter upptäcks skall naturligtvis adekvata åtgärder vidtas, som t.ex. ytterligare utbildning. Även här anger ICH-GCP de generella kraven men inte exakt hur man uppfyller dessa. Det ställs därmed stora krav på utövarens förståelse för sin uppgift.

Utbildning av centerpersonal är alltså en viktig och ytterst central del av sponsorns GCP-uppgifter. Vi håller med om att det tyvärr här finns stora brister vilket kan leda till låg datakvalitet och därmed resultera i att datas tillförlitlighet kan ifrågasättas. Vi tycker att vi ser ett ökat intresse för GCP bland prövare. Det är glädjande, samtidigt som det ställer krav på att utbildarna beskriver syftet med GCP utan att hamna i byråkratiska procedurer utan djupare mening. Idag finns ett flertal aktörer med ambitionen att öka kunskapen om hur en klinisk studie bör genomföras. Apotekarsocieteten, flera kommersiella kursanordnare, Läkemedelsverket och inte minst klinikerna själva organiserar kurser och möten för att sprida kunskap om GCP.





Även inför en specifik studie sker utbildning av de medverkande. Dessa prövarmöten brukar koncentreras till att gå igenom det som GCP omfattar, det vill säga allt från standardisering av mätmetoder till biverkningshantering och CRF-ifyllande. Dock ges inte alltid tillfälle att diskutera den verkliga meningen med GCP, hur god praxis syftar till att garantera tillförlitliga studier. Detaljerna kan prioriteras på bekostnad av helhetssynen. Då blir monitorns roll desto viktigare och häri ligger en del av problemet. En monitor bör ha tillräckligt med erfarenhet för att både själv förstå och kunna förmedla syftet med GCP till kliniken samt att kraven är uppfyllda. Dessutom gäller det att kunna "ta itu" med prövaren om procedurerna på kliniken inte följer protokollet eller god praxis. Monitorering handlar endast till viss del om att verifiera källdata. Monitorn måste föra en dialog med kliniken för att på alla sätt försäkra sig om att data är tillförlitliga. GCP handlar också om kontinuitet och praktisk uppföljning.

GCP i praktiken

Den springande punkten är kanske hur vi tolkar GCPs riktlinjer i praktiken. En sponsors tolkning av GCP finns i företagets SOPar. ICH-GCP är en relativt koncentrerad, övergripande text på 38 sidor. Ett globalt företags samlade klinik-SOPar har dock definitivt tendens att överstiga 38 sidor. Om man bortser från att ett visst mått av detaljer krävs i företagets instruktioner kring olika delar av en prövning, kan man ändå ifrågasätta vikten av detta omfattande material. Frågan är om kvaliteten på prövningen verkligen blir så mycket bättre av alla dessa instruktioner. Risken är naturligtvis att man upphör att tänka själv, att fråga sig vad som verkligen är viktigt. Istället försäkras man sig om "kvalitet" genom att blint följa de regler som är nedskrivna. Man använder GCP som ett slags mantra, "jodå, det är gjort enligt GCP", utan att fråga sig om det verkligen bidrog till att studien kunde genomföras på ett mer tillförlitligt sätt, att data blev mer trovärdiga, etc.

Det handlar också om kvalitet på rätt nivå. Behövs det SDV till 100%, behöver vi dokumentera varje ord under monitoreringsbesöket, behöver vi signaturer från alla håll etc? Vilken strategi bör man ha kring felsökning? Det är viktigt att göra skillnad mellan systematiska och slumpmässiga fel.

Ett systematiskt fel, som t.ex. felinställd apparatur, blindningsproblem, fusk, ett center som har missuppfattat att blodtryck ska mätas stående istället för liggande, kan äventyra en hel studie medan ett slumpmässigt fel oftast får mycket ringa betydelse för studieresultatet. Dock koncentrerar vi säkert för mycket av vår kraft till att upptäcka de slumpmässiga felen.

QA är det verktyg som används för att kontrollera om kvalitetskraven efterlevs. Det innebär förvisso kontroll av att studie-dokumentationen är komplett men är inte, som Lörstad påstår, det enda som görs i detta syfte. QA omfattar också kontroll av att uppgifter utförs av personal som har rätt kompetens och lämplig utbildning, att mätningarna utförs på rätt sätt vid rätt tidpunkt med adekvat apparatur och med validerade metoder, samt att registrering och rapportering sker på ett tillfredställande sätt. Stor vikt läggs på att kontrollera att de personer som arbetar med studien har kompetensen och kunskapen att utföra de uppgifter de åläggs i studien och att delegeringsgraden håller sig inom vederbörandes kompetensområde.



Hur bidrar inspektioner till kvalitet

Mats Lörstad talar om att det inte går att "inspektera sig till kvalitet". Tanken är förstås att man ska arbeta förebyggande istället för att vid en kontroll under eller efter studien upptäcka felaktigheter och tro att man lätt kan rätta till dem. Visst bör man framförallt arbeta med att förebygga fel. Samtidigt kan en inspektion/audit, när man har samlat en stor mängd data, vara första tillfället att verkligen kunna upptäcka ett systematiskt

fel. Dessutom ger det möjlighet till analys av ett förfarande. Det ger information om hur olika procedurer kan förbättras till nästa studie. En myndighetsinspektion kan medföra att allvarigare kvalitetsbrister på t.ex. ett center i en multinationell studie upptäckts vilket, genom myndigheternas samarbete, i sin tur kan leda till såväl att det aktuella centret utesluts från vidare medverkan som till skärpt kontroll på övriga centra.

Fortsatt diskussion om kvalitet

Kvaliteten i våra kliniska prövningar är A och O och det finns därför all anledning att diskutera begreppen. Frågan är ändå om GCP i sig ska klandras. En erfaren uttolkare bör kunna läsa ut att god klinisk praxis innebär att såväl patientens integritet och säkerhet skyddas som att studien är vetenskapligt välgrundad och genererade data är trovärdiga. Kanske bör vi utövare istället tänka över hur vi översätter GCP i dagligt arbete. Bästa sättet att försäkra oss om god kvalitet är givetvis att bygga in kvalitetstänkandet från början. Vi bör också kontinuerligt analysera vår tolkning och tillämpning av regelverket och inte gömma oss bakom en uppsättning SOPar.

Styrelsen för Föreningen för Klinisk Prövning

genom

Helena Lomberg

Gunilla Andrew-Nielsen

Gary Jansson

Marie Aldén Raboisson



Elektronisk datahantering i kliniska prövningar – krav, erfarenheter och framtidsutsikter

Sektionen för Klinisk Prövning anordnade den 10 mars en temadag om elektronisk datahantering i kliniska prövningar som lockade ett stort antal deltagare från olika discipliner. Mats Lörstad, professor i kvalitetsteknik var moderator. Föreläsarna hade mycket lång erfarenhet av elektronisk datahantering. Långt ifrån att enbart "sjunga teknikens lov" kunde de ge en nyanserad bild av för- och nackdelar med olika processer.

Mikael Åström, statistikchef på CDC, jämförde olika aspekter av pappers- respektive direktinmatning. Han poängterade att "tekniknatt" aldrig får skymma den övergripande målsättningen med en klinisk studie (eller för övrigt vara grund för urval av klinik). Man måste också fråga sig hur viktigt det verkligen är med snabb tillgänglighet till data i en studie och vilka alternativa metoder som finns. Automatiserad datainmatning och effektivitet måste ställas mot vikten av att människan kan gripa in och ställa viktiga kritiska frågor kring data.

Peter Landvall, kvalitetskonsult på Cellwell, gav en översikt över vilka regelverk som styr elektronisk datahantering i USA respektive Europa. Peters budskap var att innehållet egentligen är väsentligt detsamma. Skillnaden är att *electronic records* (ER) regleras på ett enda ställe i USA (genom 21 CFR Part 11) medan det i Europa är uppdelat på flera regelverk. Validering, audit trail och aktivitetskontroll etc. är inga nya begrepp i Europa. T.ex. är mycket av part 11 nämnt i ICH-GCP.



Mikael Palmblad, verksamhetsanalytiker på Astra Zeneca, beskrev för- och nackdelar med dataöverföring via Internet. Vi fick höra om datasäkerhet, vilket inbegriper konfidentialitet, integritet och tillgänglighet, och på vilka sätt man kan skydda sig mot angrepp. Mikael's slutsats var att Internet-överföring möjliggör effektiva processer där resultat kan fås tidigare och kvaliteten bättre kan kontrolleras. Dock är det inte tekniken i sig som ger effektivitet, den måste hanteras på rätt sätt.

Johann Pröve, datachef på Bayer, Tyskland, en av de verkliga seniorerna inom *electronic data capture* (EDC)-branschen delade med sig av sina erfarenheter från de senaste 18 åren, som inneburit både fram- och motgångar. Han förutspådde att EDC kommer att förändras framöver genom:

- tekniska framsteg (ökad Internetsäkerhet, nyare datahanteringssystem etc.); genom förbättrad interaktion mellan olika system (med EKG-system, safety-databaser, projektstyrningssystem etc.)
- förbättrad användaracceptans (bättre utbildad klinikpersonal, mer användarvänliga system etc.)
- förbättrade processer hos företagen (tydligt beskrivna roller och ansvar kring EDC-processen, ökad förståelse för skillnader mellan pappers- och elektroniska CRF etc.).

Han avslutade med en uppmaning att trots allt hoppa på tåget i tid. Erfarenheten finns nu för att agera globalt på ett effektivt sätt. Det finns system för att stödja EDC-processen och den är bara ett första steg i den vidare utvecklingen.

Mats Lörstam talade både filosofiskt kring kvalitet och gav handfast råd om hur man kan öka kvaliteten på det man gör. Generellt sett kan man inte inspektera sig till kvalitet utan den måste byggas in från början (Good Error Prevention Practice). I en klinisk studie

bör man utbilda prövaren, inte bara monitorn. När monitorn kommer in är mätningen redan gjord. Dessutom ska man skilja noga på slumpmässiga och systematiska fel. Slumpmässiga fel har oftast mycket liten betydelse för resultatet medan systematiska fel kan äventyra en hel studie. Glöm inte heller att gå tillbaka och analysera processen i efterhand – vad kan göras bättre till nästa gång?!

Synnöve Ahlander, klinisk prövningsledare, Bayer, Sverige, delade med sig av sina praktiska erfarenheter av EDC i kliniska provningar. Hon var på det hela taget positivt inställd. Fördelarna är översikten, säkrare monitorering (dvs. man kan låsa data efter hand), inga lösa blad, det tar kortare tid fram till "clean data" och arkivering tar mindre plats. Å andra sidan kräver EDC utbildning, noggranna förberedelser, tid och en väl fungerande kommunikation.

I den efterföljande debatten diskuterades vilka vinsterna med EDC är. För att dra verklig fördel av EDC krävs förändring av beteenden och kanske även maktstrukturer. Det är inte främst de tekniska systemen som kostar, utan utbildning och attitydförändringar. Tidsvinster görs också bara om man verkligen planerar för dem. Om data samlats in snabbt måste också "data-cleaning" följa rytmen. Källdata är ett problem. Många gånger finns inte datorn tillgänglig direkt vid mätningen och "gula lappar" används för att skriva ner de första data. Vad räknas då som källdata och har man verkligen gjort en tidsvinst när data ändå skrivs ner åtminstone två gånger? Till sist, varför inte genomföra regelrätta metodprovningar? För att fastställa vinsterna med EDC respektive pappersbaserad inmatning borde man kanske jämföra dessa i en "kontrollerad provning".

Marie Aldén Raboisson



I vår serie där olika yrkesverksamma inom klinisk prövning får komma till tals för att beskriva arbetet med prövningar ur sitt eget perspektiv, har turen kommit till två forskningssjuksköterskor som arbetar med patientstudier. Båda är verksamma på Universitetssjukhuset MAS där Karin Önnby arbetar till största delen med sponsorstudier och Ingrid Palmqvist främst med prövarinitierade studier. På detta sätt får vi möjlighet att jämföra de olika typerna av studier.

Vad innebär det att vara forskningssjuksköterska och studiekoordinator

Sedan 1993 har jag arbetat heltid som forskningssjuksköterska/studiekoordinator vid Ortopediska kliniken, Universitetssjukhuset MAS. Under årens lopp har det blivit en mängd olika studier och med många olika företag. De flesta studier har varit läkemedelsstudier men också några medicinsktekniska studier. Arbetet har inneburit och innebär nya utmaningar i form av logistiska upplägg för att i praktiken iscensätta en studie. Det är också stimulerande att följa ett preparat under en prövning för att sedan uppleva att det verkligen kommer ut på marknaden.

Proceduren kring hanteringen av en klinisk prövning har blivit alltmer omfattande och det har under årens lopp även medfört en utveckling av mitt arbete. Det har blivit mer stimulerande i takt med att jag skaffat mig erfarenhet och deltagit i olika utbildningar. I dag finns tydligare lagar men också en bättre struktur och administration kring den kliniska prövningen men det betyder också att den tar betydligt mer tid i anspråk. Jag är själv en person som uppskattar ordning och struktur så det passar mig, men jag

erkänner att det ibland kan vara oerhört tålamodsprövande och frustrerande, innan alla pusselbitar faller på plats och man verkligen kan starta sin prövning.

Hur ser då verkligheten ut hos mig? När någon av våra prövare blir kontaktad av ett företag om en prövning kontaktar han alltid mig. Jag får läsa protokollet och får komma med synpunkter utifrån mitt perspektiv. Det jag framförallt tittar på i första skedet är om prövningen praktiskt går att genomföra, om vi verkligen har den här typen av patienter och vem som kan bli aktuell som medprövare. Det är inte alltid så lätt att påtala de svårigheter som kan finnas, men under årens lopp har jag samlat på mig erfarenheter som är värda att tas tillvara. Vi diskuterar sedan igenom protokollet utifrån våra respektive synpunkter och kommer överens om huruvida prövningen är genomförbar eller inte och om vi ska säga Ja eller Nej till studien. Jag räknar också på det ekonomiska underlaget och presenterar mina synpunkter och förslag på skälig ersättning för studien. Med skälig ersättning menar jag att den tid som anges i avtalet verkligen stämmer överens med den som det i verkligheten tar att handha patienten i studien. Det är inte bara den faktiska tiden för besöket, det är all kringhantering och administration som idag tar väldigt mycket tid. Här gäller det att tänka på precis allt för att kunna motivera korrekt antal timmar och den ersättning som gäller från vår sida för läkar-, sjuksköterske- och annan personaltid.

Eftersom jag uteslutande arbetar med internationella, sponsorinitierade studier har vi patienter som också gör undersökningar på andra kliniker som en del av protokollet. Min funktion är då att kontakta dessa kliniker och praktiskt introducera dem i studien. Numera läser jag också in andra klinikers instruktioner och uppgifter och signerar dessa.



Merparten av hanteringen kring patienterna sker genom mig eftersom jag är första kontaktperson för patienten, samordnar besök och administrativ hantering. Via mig sker också i princip all kontakt från företagets sida. På senare tid har den administrativa hantering vuxit och jag har då låtit en del kliniker överta delar av efterarbetet, som t. ex. avidentifiering av röntgenbilder och utskick till centralavdelningar. Detta gäller framförallt då besöken i studien sker med mycket kort intervall mellan inklusion och påföljande besök.

På sjukhusapoteket i Malmö har vi en duktig apotekare som ansvarar för de kliniska provningarna och med henne har jag mycket god kontakt och givande diskussioner. Det är oerhört värdefullt att ha någon att vända sig till när de gäller frågor kring mediciner och hanteringen av dessa.

För mig är det en utmaning att få alla att samverka och se till att arbetet flyter samt att alla känner sig informerade om vad de har för uppgift i studien. Jag finns som den person som har det övergripande praktiska perspektivet på studien, dvs. koordinatören av studien.



Förutom läkemedelsstudier ingår i mitt arbete att vara koordinator/projektledare för de epidemiologiska studier som vår forskningsavdelning genomför. Våra epidemiologiska studier omfattar ibland flera tusen patienter och går över flera år. En del går bara i Malmö, någon är multicenterstudie men alla har alltid olika personalkategorier med olika arbetsuppgifter involverade. Därför har de erfarenheter som jag fått genom mina läkemedelsstudier kommit väl till pass för att driva epidemiologiska studier med hög kvalitet.

Karin Önnby

Studiekoordinator/forskningssjuksköterska
Ortopediska kliniken
Universitetssjukhuset MAS

Forskningssjuksköterskans roll i prövarinitierade studier

Sedan 1996 har jag arbetat med forskning på heltid vid kirurgiska kliniken Universitetssjukhuset MAS, Malmö. De studier jag varit inblandad i har under åren till största delen varit prövarinitierade men det har även blivit några industrisponsrade studier gällande läkemedel.

Under de år jag arbetat med forskning har regelverk, lagar och författningar blivit fler och fått en större betydelse i arbetet. Detta har gjort att arbete med studier och forskningsarbete kräver mera struktur. Därmed ställs andra krav både på kunskap och utbildning inom området. Att inhämta sådan information och ständigt uppdatera denna är en av de uppgifter som är stimulerande i mitt arbete. Kraven på den enskilde forskaren och dennes medarbetare att vara uppdaterad är en stor del av förarbetet inför planering och studiestart. En svårighet kan dock vara att få forskaren att förstå vikten av alla regelverk, lagar och



författningar. Det är betydligt lättare att få en forskare som ingår i en industrifinansierad studie att följa myndigheternas krav och riktlinjer, vilka de facto är desamma som den enskilde forskaren har att rätta sig efter.

Här är en av de stora skillnaderna med att arbeta mot industrin. Som en i teamet i en prövarinitierad studie får man själv svara för att vara uppdaterad och ha god kunskap om regelverket. De som arbetar mot industrin får ofta den senaste informationen fortlöpande. En annan fördel med kraven som ställs på individuell forskning är att det är lättare att få struktur i arbetet med prövarinitierade studier. Som forsknings-sjuksköterska kan det ibland vara svårt att implementera lagar, författningar och krav i den prövarinitierade verksamheten.

Hur ser då verkligheten ut hos mig? När forskaren har underlag för att starta arbetet med en studie kontaktas jag. Ofta är forskaren klar med mål, syfte, hypotes och de statistiska beräkningarna. Verksamhetschefen informeras och lämnar sitt godkännande till att studien får bedrivas vid enheten.

Sedan börjar nästa delarbete, nämligen att skriva ansökan till etikprövningsnämnden, skriva ansökan för register hos PUL, och ansökan om tillstånd för provsamling till biobanksregistret.

Ekonomisk kalkyl måste också upprättas för prövarinitierade studier och även denna ska till verksamhetschefen för godkännande. Vi gör sällan provningar där vi använder läkemedel så ansökan till Läkemedelsverket har ännu inte varit aktuellt. Den forskare som har huvudansvar för studien skriver patientinformationen tillsammans med mig. I de provningar som vi använder någon form av produkt (ej läkemedel) svarar jag för kontakten med företaget/en som levererar produkterna till oss, samt för lagring och

loggning ut och in så att rätt produkt ges till rätt person och rätt studie.

Vi upprättar protokoll och CRF som alla i och kring studieteamet arbetar utifrån. Jag svarar för att patienterna får en kod, som är studie-bunden, och att det finns en identifikationslista över de patienter som ingår i studien. Dessutom upprättas en lista över de patienter som erbjuds att delta men väljer att tacka nej. I de fall vi använder oss av någon produkt som kan vara "aktiv" eller "placebo" gör jag inte randomiseringen men ombesörjer att den blir gjord.

Vid studiestart är det viktigt att identifiera alla medarbetarna som kommer att ingå i studieteamet, detta för att man skall kunna upprätta en medarbetarlista med CV. När alla ansökningar är godkända och åter vid kliniken kan vi börja inkludera patienterna. Personal vid den egna kliniken och eventuella kliniker utanför skall då få information om studien och dess uppläggning, hur länge den beräknas pågå samt vem som är ansvarig.

Då studier är igång deltar jag i det kliniska arbetet och under den tid patienten deltar i studien fungerar jag till viss del även som kontaktsjuksköterska. Våra studieteam per provning är inte så stora, så under en begränsad tid arbetar man mycket nära en enskild forskare. Jag svarar även för att studiematerialet datorinmatas. I merparten av de studier som vi arbetat med är materialet inskrivet i en Excelfil.

Om man skall göra en jämförelse mellan forskarinitierade och industrifinansierade studier så är arbetet med båda stimulerande och utvecklande men på helt skilda sätt. Jag vill dock påstå att har man arbetat med industrifinansierade studier så har man inhämtat mycket baskunskap, men det är viktigt att man inte oavkortat försöker applicera allt från denna typ av studier till prövarinitierade studier. Vi som arbetar

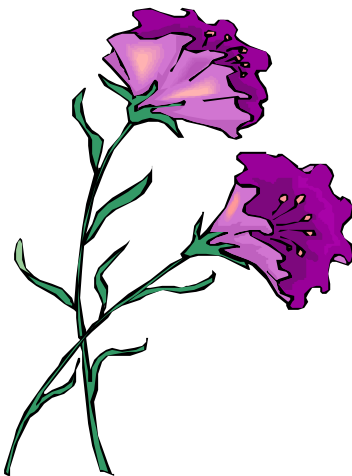


med båda forskningsalternativen måste lära oss att lägga ribban olika beroende på vilken studie vi arbetar med för tillfället. Från det att första initiativet är taget för en forskarinitierad studie tar det upp till 1-1½ år innan första patienten är inkluderad. Processen kan tyckas lång men det händer mycket under resans gång som man inte alltid kan förutse och ansökningsförfarandet kan också ta sin tid.

Förutom mitt arbete vid sjukhuset har jag även varit konsult och arbetat i studier med friska frivilliga. Att arbeta med denna grupp av studiepersoner ställer lite andra krav, men även sådan verksamhet är stimulerande och har givit mig erfarenheter som medfört en utveckling av min yrkesroll som forskningssjuksköterska.

Ingrid Palmquist

Forskningssjuksköterska
Kirurgiska kliniken
Universitetssjukhuset MAS, Malmö



Nytt GCP-direktiv

Såsom tidigare nämnts i tidningen så har det kommit ett nytt GCP-direktiv den 8:e april. Mer information om detta hittar du på länken:

http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/DIR_2005_28/DIR_2005_28_SV.pdf

Läkemedelskongressen den 24-26 oktober

Kongressen går av stapeln i Folkets Hus i centrala Stockholm. Årets tema är Hjärta-kärl. Tisdagens huvudsymposium bjuder på spännande inslag om hur kroppen påverkas av för mycket, för lite och fel föda. Kvinnliga och manliga riskfaktorer vid kranskärlsjukdomar uppmärksammas. Dessutom analyseras könsrelaterade skillnader i läkemedels farmakokinetik och farmakodynamik.

På tisdag morgon kommer Thomas Lönngren, chef för EMEA, och informerar om EUs läkemedelspolitik och visioner.

Föreningen för Klinisk Prövnings program hålls tisdagen den 25:e på temat "Vad gör man efter den dubbelblinda kontrollerade kliniska prövningen?"

Denna temadag får man för endast 975 kr om man väljer att delta bara den dagen. Specifik inbjudan med utförligt program kommer att skickas ut till föreningens medlemmar.



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 Läke-medelsverket, som etikprovning-nämnderna, 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.

Fråga 1: I LVFS 2003:6 definieras "icke-interventionsstudier" samtidigt som denna form av studier undantas föreskrifterna (LVFS 2003:6) och därmed kraven på att ICH-GCP ska följas. Eftersom syftet med ICH-GCP bl.a. är att tillvarata patientens integritet samt försäkra tillförlitligheten av data bör ju delar av kraven ändå delvis uppfyllas för att resultatet av studien skall ha ett värde. Tacksam för synpunkter på och erfarenheter av icke-interventionsstudier och hur man tillämpar ICH-GCP i dessa studier.

Svar 1: Vi har fått flera frågor i linje med ovan. Det pågår just nu en översyn av en riktlinjegrupp om tillämpningen. Med detta svar vill vi bara säga till er som frågat att frågan inte är bortglömd men att vi avvaktar riktlinjegruppens svar och återkommer därefter. Vi hoppas också kunna belysa denna fråga på vårt program på

Läkemedelskongressen tisdagen den 25:e oktober där vi anordnar en temadag med rubriken "Vad gör man efter den dubbelblinda kontrollerade kliniska provningen?".

Fråga 2: Jag är osäker på vad som gäller avseende biobankslagen och prover i klinisk provning. Oftast kastas proverna direkt efter analys dvs. sparas mindre än 2 månader som tycks vara gränsen för när rutinprover omfattas av biobankslagen. Vi skall starta en studie där främst privatkliniker deltar. Proverna skall analyseras utomlands. Vad är det som gäller? Vore tacksam för förtydligande.

Svar 2: Det är riktigt att s.k. rutinprover inte omfattas av biobankslagen. Men det gäller endast prover som uteslutande är avsedda som underlag för provgivarens diagnos, vård och behandling. Vidare får dessa prover inte sparas en längre tid (som regel inte längre än två månader efter analys). I kliniska provning däremot gäller biobankslagen direkt för alla vävnadsprover; även om proverna sparas kortare tid än två månader.

Följande lagar, förordningar och myndighetsföreskrifter reglerar biobanker:

- Lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården
- Förordningen (2002:746) om biobanker i hälso- och sjukvården
- Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2002:11 ändr. i 2004:2) om biobanker i hälso- och sjukvård.

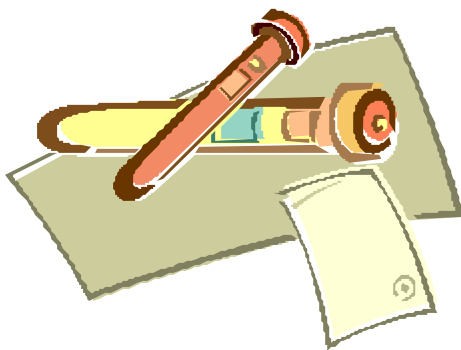
För att följa biobankslagen måste man således först och främst försäkra sig om att huvudmannen för medverkande privata kliniker har eller avser att inrätta en biobank. Finns en biobank redan upprättad utgör proverna i en klinisk provning lämpligen en provsamling i denna. En ny biobank behöver således inte inrättas om



de prover som samlas in för en klinisk prövning kan ingå i en befintlig (hos Socialstyrelsen registrerad) biobank. Skulle kliniken inte ha en biobank måste en sådan inrättas efter beslut av klinikens huvudman, godkännas av etikprövningsnämnd samt anmälas till Socialstyrelsen. När det är en privatklinik kan huvudman vara provaren själv.

Hantering av vävnadsprover i en klinisk prövning måste godkännas av en etikprövningsnämnd. I ansökan till etikprövningsnämnden beskriver man vilka prover som skall tas och att dessa skall analyseras utomlands. Det är viktigt att påpeka att proverna antingen förstörs eller skickas tillbaka till biobanken efter analys. Inga prover får slutförvaras utomlands.

Provsamlingen skall också anmälas till den biobank som den ska ingå i. Större biobanker har utarbetat anmälningsrutiner. En anmälningsblankett fylls i där man beskriver provsamlingen och hur den skall hanteras. (se Södra sjukvårdsregionens anvisningar för regionalt biobanksregister, www.biobanksregistersyd.se). Här finns också utlagt en kvalitetsmanual som kan vara till hjälp. Tyvärr är anmälan till befintlig biobank ännu inte standardiserad över landet.



Fråga 3: Vi skall vara med i en klinisk prövning där sponsorn har en sekundär biobank. Vad är skillnaden på sekundär och primär biobank? Vem beslutar/godkänner att en biobank upprättas? Vad krävs för att prover skall få överföras till en sekundär biobank?

Svar 3: Biobankslagen reglerar två typer av biobanker; primär och sekundär biobank. Båda skall registreras hos Socialstyrelsen.

Det är alltid huvudmannen som beslutar om upprättande av en biobank, ändamålet, vilka typer av vävnadsprover som kommer att samlas in, var biobanken skall förvaras etc. Huvudman ansvarar för att det finns ändamålsenliga rutiner för verksamheten, utser en biobanksansvarig och anmäler biobanken till Socialstyrelsen för registrering. Socialstyrelsen utövar tillsyn över att biobankslagen efterlevs och prövar ansökningar om nedläggning och överlåtelse av biobanker.

En primär biobank kan endast upprättas av en vårdgivande huvudman, dvs. landsting och andra fysiska eller juridiska personer som yrkesmässigt bedriver hälso- och sjukvård. Även laboratorier som mottar vävnadsprover från vårdgivare kan upprätta en primär biobank.

Andra huvudmän än vårdgivare kan endast inneha sekundär biobank. Således kan ett läkemedelsföretag upprätta en sekundär biobank men inte en primär med avsikt att hantera prover i samband med klinisk prövning.

Prover som omfattas av biobankslagen ingår alltid initialt i en primär biobank (dvs. hälso- och sjukvårdens biobank) och först efter godkännande av etikprövningsnämnd, huvudman och anmälan till Socialstyrelsen kan prover överföras till en sekundär

biobank. I fallet ovan överförs således proverna till ett läkemedelsföretag efter vederbörligt godkännande. Den nya huvudmannen har nu ett fullt ansvar för proverna. Proverna i en sekundär biobank får inte lämnas ut till en annan biobank men kan skickas för analys både inom och utom landet. En sekundär biobank kan bara finnas inom Sverige.

För närvarande håller man på att se över tillämpningen av biobankslagen. Vi hoppas på förenklade rutiner i samband med klinisk prövning t.ex. att rutinprover i klinisk prövning undantas biobankslagen. Det skulle också underlätta om möjlighet gavs att under begränsad tid förvara prover utomlands i väntan på analys. Vi avvaktar utredningen.

Dessutom håller landstingets biobanksprojekt på att ta fram ett principdokument för tillgång till biobanksprover. Vi hoppas att kunna återkomma till detta inom snar framtid.

I nästa nummer kommer vi att ta upp frågor angående elektronisk registrering av data i kliniska prövningar. Vi har fått en del frågor relaterade till detta ämne som vi av utrymmesskäl inte kan ta upp i detta nummer.

Helena Lomberg
För Styrelsen för Klinisk Prövning





Ny redaktör!

Vi är mycket glada över att kunna hälsa Lisbet Wahl välkommen som redaktör för Prövningen! Lisbet är en riktig veteran inom kliniska prövningssammanhang – hon var bland annat med och bildade Föreningen för Klinisk Prövning på 80-talet. Förutom att hon har massor med erfarenhet av prövningar i olika sammanhang att dela med sig av är hon en oförtrutligt entusiastisk och kreativ person. Lisbet blir ett värdefullt tillskott till vår redaktion.

Lisbet arbetar på Karolinska Clinical Research - Trial & Support Center och nås på lisbet.wahl@karolinska.se

Trevlig sommar!



Redaktionens hörna

Deadline för bidrag till tredje numret under 2005 är (september/oktobernumret blir ett specialnummer):

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
katharina.erixon@schering.de
lisbet.wahl@karolinska.se

Ansvarig utgivare: Andreas Furängen

Skribenter detta informationsblad: Solveig Wennerholm, Marie Aldén Raboison, Helena Lomberg, Gunilla Andrew-Nielsen, Gary Jansson, Karin Önnby, Ingrid Palmqvist

Bilder: sidan 2, 4, 5, 6, 9, 11, 13, 14 och 15