

Prövningen

Informationsblad från Föreningen för Klinisk Prövning



I detta nummer bl.a.:

- Datorsimulering av kliniska prövningar
- Den nya Biobankslagen
- Fas III i ett läkemedels utveckling
- GCP-test på Riksstämman
- Frågor och svar

Mars 2003



Ordföranden har ordet

Det är februari månad och vintern håller sitt grepp om oss oberoende var man bor i detta avlånga land. Förändringen som skett är att ljuset har börjat återvända. Jag går inte längre till mitt arbete i mörker utan i dagsljus. Fåglarna har börjat kvittra på morgonen och forsythiakvistarna på mitt bord har gula blommor. Däremot fryser minipåskliljan på min trappa, men jag blir glad av att se de gula blommorna. De ger hopp om vår.

För något nummer sedan efterlyste vi i Prövningen lite mer debatt och det har gett resultat. Det kommer regelbundet små mail och telefonsamtal från medlemmar som ger eller vill ha synpunkter, ställer frågor eller ger oss i styrelsen nya uppslag om vad Föreningen kan arbeta med. Det känns väldigt stimulerande och förtroendegivande för oss.

Föreningens styrelse har efter årsmötet i november 2002 en ny sammansättning. Två styrelsemedlemmar lämnade styrelsen och två nya blev invalda. Berit Westberg lämnar styrelsen efter nästan tio år som styrelseledamot varav två år som ordförande. Niels Lynøe lämnar också styrelsen efter några år som styrelseledamot. Nya styrelsemedlemmar är Camilla Andersson och Camilla Andhult, som representerar CRO-företag respektive sjukvården. Därmed upprätthålles en bred kompetens i styrelsen

med representation från alla verksamhetsfält i klinisk prövning. Den nya styrelsen presenteras längre fram i Prövningen.

På Föreningens årsmöte i november tillfrågades närvarande medlemmar om inställningen att få medlemsbladet Prövningen via mail. Som vi skrev i förra numret är anledningen att distributionen blir mindre kostsam. Eftersom ingen hade något att invända, togs beslutet att på prov distribuera Prövningen via mail under 2003. I dagsläget har vi mailadresser till > 900 av medlemmarna men vill gärna ha det på resterande medlemmar också.

Som vanligt är mycket på gång inom klinisk prövning. Just nu väntar vi på Läkemedelsverkets föreskrifter för kliniska prövningar baserade på EU direktivet och som är under utarbetande. De skall vara klara att tas i bruk den 1 maj 2003. Därefter har vi ett år på oss att implementera dem.

Sedan sist har vi fått en ny biobankslag (www.sos.se), som trädde ikraft 1 januari 2003. Som en följd av detta har Patientjournalagen och Sekretesslagen reviderats. Mer information om den nya Biobankslagen finns på sidan 11.

Solveig Wennerholm



Ny styrelse för år 2003

Styrelsen består av följande personer:

Solveig Wennerholm, Lunds universitets-sjukhus, ordförande (vald 2002 på 2 år)

Anders Karlsson, AstraZeneca R&D, vice ordförande

Katrin Bamberg, Pharmacia Sverige AB, sekreterare

Göran Berg, Linköpings universitets-sjukhus

Peter Höglund, Lunds universitetssjukhus

Gary Jansson, Q-Med AB

Helena Lomberg, Bayer

Birgitta Pettersson, Läkemedelsverket

Helen Rådström, AstraZeneca Sverige AB

Johanna Wikman, Apoteket AB, Sjukhus-apoteket, Lunds universitetssjukhus

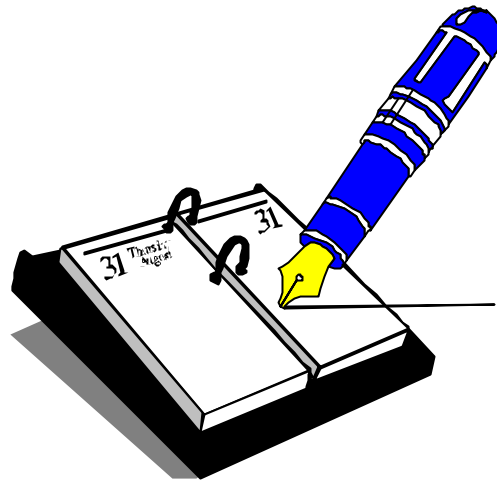
Två nya personer valdes in.

Camilla Andersson, Trial Form Support, Helsingborg

Camilla Andersson arbetar sedan sju år som prövningsledare på TFS, ett nordiskt CRO, som arbetar med allt från fas I till fas IV. Där ansvarar Camilla för enheten med prövningsledare/prövningsledarassistenter i Helsingborg och Göteborg.

Camilla Andhult, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
Camilla Andhult är onkologisjuksköterska och har arbetat på vård-avdelning på Jubileumskliniken och på dosplanering, Radiofysik. Sedan 1999 arbetar Camilla heltid med kliniska prövningar och har även börjat monitorera studier. Hon är också ansvarig för 5-poängskursen i kliniska prövningar vid Göteborgs universitet.

Vi önskar Camillorna mycket Välkomna!



Kalendarium

Monitoreringskurs för forskningssjuk-sköterskor, BMA m.fl. 25-26 mars 2003, Lejonaldals slott, Bro

Rättigheter och skyldigheter vid kliniska prövningar - temadag för centrumchefer, verksamhetschefer, prefekter och professorer 23 april 2003, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

Rättigheter och skyldigheter vid kliniska prövningar - temadag för centrumchefer, verksamhetschefer, prefekter och professorer april / maj (datum ej fastställt) 2003, Linköpings universitetssjukhus

Det nya EU-direktivet –samarrangemang med Sektionen för Regulatory Affairs 5 maj 2003 (OBS ändrat datum!), Stockholm

Praktiska aspekter på design och analys av kliniska prövningar 13-14 maj, Johannesbergs slott, Rimbo

Mer information hittar du på www.swepharm.se





”Datorsimulering av kliniska prövningar – är det möjligt att genomföra studier utan patienter?”

Rapport från en temakväll

I samband med årsmötet i november förra året arrangerades en temakväll på ämnet ”Datorsimulering av kliniska prövningar” i Göteborg. Cirka 40 deltagare kom denna kväll till Lilla Bommens trevliga konferenscenter för att lyssna på tre föredrag i ämnet. Det blev en intressant och spännande kväll som jag tror väckte många tankar kring hur man kan effektivisera läkemedelsutvecklingen. Många har förstås hört begreppet ”simulering” nämnas, men det är troligen ganska få som har gedigen kunskap i ämnet. Vi i styrelsen för Föreningen för Klinisk prövning ville därför genomföra ett arrangemang på detta tema med syfte att förmedla allmänbildande kunskap inom området från kunniga och erfarna föreläsare.

Att simulera kliniska prövningar kan låta som att man manipulerar data och endast gissar och konstruerar något som inte har någon förankring i verkligheten. Så skulle det kunna vara, om den som utför en simuleringsstudie gör ett dåligt jobb. Om man däremot genom ett noggrant förberedande arbete systematiskt arbetar mot att hitta så verklighetsliknande modeller som möjligt att simulera data ifrån, kan detta bidra till att man vinner ny kunskap som gör att man med ökad sannolikhet kan välja rätt design på en eller flera nya studier. Vi kommer givetvis alltid att behöva genomföra ”riktiga” kliniska prövningar för att värdera effekt och säkerhet av nya läkemedel, men genom att

använda teoretiska modeller som baseras på relevanta tillgängliga data och nuvarande kunskap om läkemedlet och sjukdomen som skall behandlas, kan nya studier designas så att sannolikheten ökar för att de skall ge rätt information och bli konklusiva.

Undertecknad höll ett inledningsanförande där det bl a konstaterades, som svar på frågan i undertiteln, att man *kan* genomföra studier utan att inkludera ”riktiga” patienter! En kort överblick gavs på vilket sätt datorsimulering kan bidra till att effektivisera läkemedelsutvecklingen. Genom att bli bättre på att planera kommande studier, med modellering och simulering som ett naturligt hjälpmedel, kan förhoppningsvis t.ex. datorsimulering av kliniska prövningar bidra till att minska både antalet studier och antalet patienter.

Tre erfarna och kunniga föredragshållare tog sedan vid, nämligen Anders Grahnén (Quintiles AB, Uppsala), Carl-Fredrik Burman (AstraZeneca Mölndal), samt Alan Maloney (Exprimo). Alla tre har mångårig erfarenhet inom området och har dessutom tidigare föreläst på ett flertal internationella konferenser som haft modellering och simulering inom klinisk läkemedelsutveckling som tema.

Anders, adjungerad professor i klinisk läkemedelsutveckling på Uppsala Universitet påpekade att i litteraturen nämns att hela 25-50 % av kliniska prövningar, som utgör underlag till NDA, antingen misslyckas att visa det som var syftet med studien eller inte medverkar till att öka den kunskap om läkemedlet som behövs för registrering. Därför behövs datorsimuleringar som ett sätt att kraftigt minska denna siffra i framtiden. Modellering och simulering används framgångsrikt inom många tillämpnings-



områden, exempelvis flyg- och bilindustrin, IT- och data-sektorn, metrologi, osv. Varför ska vi som jobbar med läkemedelsutveckling avstå från att använda denna metodik? Modellering och simulering behöver således byggas in som en naturlig del i läkemedelsutvecklingen. Det är därför hög tid att flera inom industrin och universitetet börjar ägna tid åt detta viktiga område. Anders gav flera exempel på simuleringens roll i läkemedelsutvecklingen. Ett av exemplen belyste val av doser av ett visst läkemedel, där både effekt- och biverkningsdata från tidigare genomförda studier användes för att ge viktigt beslutsstöd inför dosstrategin i en kommande studie. Han nämnde också en kompetens som behöver förstärkas inom läkemedelsutvecklingsområdet, nämligen s.k. farmakometriker. Dessa har kunskap inom såväl de biologiska vetenskaperna som inom statistisk metodik, och utgör idag tyvärr en alltför liten skara. Rent generellt behöver personer med biologisk kompetens lära sig mer om modellering och simulering och statistiker behöver lära sig mer om biologi. Vidare borde över huvud taget fler arbeta med simulering för att öka erfarenheten och därmed kunskapen om hur modellering och simulering bäst ska användas. Slutligen nämnde Anders att den allmänna acceptansen för simulering behöver förstärkas, dvs det finns ibland en inte alltid sund skepsis mot metodiken. Vidare är många yrkesgrupper inblandade inom modellering och simulering - en person kan sällan vara expert på allt - och det är av avgörande betydelse att dessa har en bra kommunikation, annars finns risk att projekten misslyckas.

Carl-Fredrik är senior biostatistiker på AstraZeneca och arbetar sedan flera år mycket med modellering och simulering av kliniska prövningar. Han pratade på ett

intresseväckande och lättsamt sätt kring temat "Bättre studiedesigner med modellering?". Carl-Fredrik berättade lite om historiken kring simulering av kliniska prövningar, hur ämnet växt fram under 90-talet och hur intresset ökade mycket snabbt för att sedan dala kraftigt. Just nu är vi inne i en fas av sakta återhämtande och uppåtgående (ungefär som IT-industrin). Simulering löser inte alla problem, men modellering och vetenskapligt tänkande kan leda långt, menade han. Simulering är inte något nytt utan har använts länge bl a inom tekniksektorn. Simulering är ett sätt att tillämpa och utvärdera en modell. Varje modell är osäker och simulering kan användas som redskap att kvantifiera denna osäkerhet. Carl-Fredrik gav några mycket intressanta exempel på tillämpningsområden av simulering, bl a kring val av dos, val av bästa studiedesign, hur upprepade mätningar kan reducera variabilitet, osv. Slutligen fastställde Carl-Fredrik att målet för simulering är att optimera design av kliniska prövningar och detta låter sig göras via den naturliga cykeln för vetenskaplig forskning: Informationsinsamling ==> Modellering ==> Prediktering ==> Optimering av beslut ==> Ökad nytta.

Alan, som avslutade kvällen, är senior statistiker och arbetade tidigare på Pharsight Corporation, men har sedan i höstas en ny tjänst på konsultföretaget Exprimio. Alan är engelsman men bor och arbetar sedan en tid tillbaka i Sverige. Han pratade på temat "Fast Track Drug Development - An Example of Clinical Trials Simulation". Alan, liksom Anders, tog upp bristen på integrering av kunskap och informationsöverföring mellan de olika stora "silos" som finns på stora läkemedelsbolag. Exempel på dessa "silos" är Discovery & Preklinik, Experimentell Medicin, Utveckling och Marknad. Alan

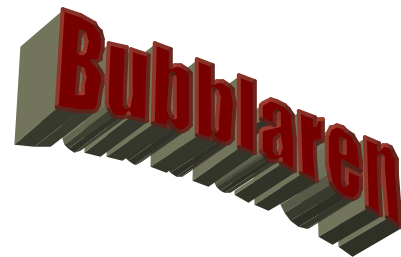


stälde sig också frågan "Vem på ett läkemedelsbolag bestämmer vilken dos och vilken design som skall användas i en kommande studie?" och efterlyste därmed en diskussion kring processen bakom dessa viktiga beslut. Det viktigaste syftet med modellering och simulering är att de slutliga besluten skall hålla så hög kvalitet och leda till så bra resultat som möjligt. Modellering och simulering är ett hjälpmedel att klargöra sambanden mellan läkemedlet, dosen och de farmakokinetiska, farmakodynamiska och kliniska parametrarna. Det är viktigt att inse, menade Alan, att om vi inte tänker efter före, så är risken stor att vi inte är så mycket klokare efter det att resultaten från den kliniska prövningen är tillgängliga. Den avslutande delen av föredraget ägnade Alan åt att gå igenom ett illustrativt exempel på hur tillgängliga data från studier upp till Fas I på ett läkemedel under utveckling, samt data från avslutade Fas II/III-studier på 5 liknande läkemedel, hjälpte till att prediktera resultaten från en pågående Fas II-studie på studieläkemedlet. Alan visade på ett mycket pedagogiskt sätt hur denna simulering i hög grad bidrog till att det var betydligt enklare att tolka det verkliga resultatet från denna Fas II-studie, jämfört med om man endast grundat sin bedömning på resultatet från denna studie. Alan menade att det traditionella sättet att utveckla läkemedel är ineffektivt. Modellering och simulering har visat sig vara en mer framgångsrik metodologi och man bör därför istället använda denna i högre utsträckning i framtiden. Detta område växer för närvarande snabbt. Sund skepticism avseende modellering och simulering är bra, men att på förhand helt förkasta eller ignorera metodiken är inte acceptabelt. Han uppmanade oss också att ställa frågor, såsom exempelvis "Av vem och hur bestäms dosen?" och "Av vem och hur bestäms design av ny studie?".

Mitt slutintryck av temakvällen är att många verkar inse vikten av att börja arbeta mer med dessa metoder. Under den efterföljande diskussionen (som fick hållas relativt kort p.g.a. att det vid det här laget hade börjat bli lite sent på kvällen) diskuterades bl.a. på vilket sätt läkemedelsföretag skall komma igång att använda modellering och simulering och vilka enheter på företaget som skall driva detta. Troligen skulle det underlätta att införa modellering och simulering som en naturlig del i läkemedelsutvecklingen på ett läkemedelsbolag om detta synsätt är förankrat hos företagsledningen.

Gary Jansson

Biostatistiker, Q-Med AB, Uppsala



Hur många är det inte som väntar tills floden torkat ut innan de går mot strömmen

Stig Johansson



Diplom i klinisk prövning för anställda inom industrin och för forskningspersonal inom sjukvården.

En av de viktigaste faktorerna i en klinisk prövning är de personer som utför studien. Läkare, sjuksköterskor och annan forskningspersonal inom sjukvården liksom kliniska prövningsledare gör en omfattande och krävande insats för att studierna skall hålla hög kvalitet.

För att få ett bevis på de kunskaper och erfarenheter man har, finns det möjlighet att avlägga **Diplom i klinisk prövning**.

Nu är det åter dags att ansöka om att avlägga Diplom i Klinisk Prövning. Hittills har 62 personer diplomerats, 14 av dem är forskningspersonal från sjukvården (1 läkare, 1 avdelningsföreståndare, 1 forskningsbarnmorska och 11 forskningssjuksköterskor) övriga 48 diplomander är från industrin.

Diplomeringsstillfällena för **våren 2003 är 4 och 5 juni** med **sista ansökan 15 april**.

Provet för diplomering är uppdelat på två dagar. Dag ett genomförs en skrivning dels med flervalsfrågor och dels med frågor av mer djupgående karaktär. Dag två innefattar en muntlig examination i grupp. Diplom i klinisk prövning utdelas till den som godkänns sammanlagt i den skriftliga och muntliga delen.

Kraven på kunskap och erfarenhet är lika för båda diplomerna men har ändå lite olika tyngdpunkt, där provet för forskningspersonal har lite mer betoning på kunskaper relaterade till det praktiska genomförandet på klinik.

Höstens diplomeringstillfällen är **3 och 4 december** med **sista ansökan 15 oktober**.

Information och ansökningshandlingar för den typ av diplomering som passar dig kan du hitta på www.swepharm.se eller rekvirera från Inger Fagerhall via e-post inger.fagerhall@swepharm.se, fax 08-20 55 11 eller tel 08-723 50 87.

Solveig Wennerholm
för Utbildningsrådet i Klinisk Prövning

Tips ang. Biobankslagen

Temadagar om Biobankslagen kommer att hållas på Uppsala universitet den 20-21 mars 2003.

Några av rubrikerna:

Etiska regler för biobanker, Tillgång till proverna, Vem äger proverna?, Den nya Biobankslagen, Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd, Erfarenheter från kliniska prövningar.

Anmälan görs via www.kurssekr.uu.se

(Se också artikeln om Biobankslagen på sidan 11).



Fas III – avgörandet närmar sig

Det är nu det bekräftas om den tilltro som företaget haft till sin produkt genom tidigare positiva resultat är välgrundad; är produkten så pass effektiv och säker att den håller för en myndighetsgranskning? Även om typen av studier i viss mån flyter in i varandra under utvecklingsprocessen, har man i fas III tagit steget från "exploratory" till "confirmatory studies", s.k. "bekräftande studier". Samtidigt höjs insatsen; det är väl känt att kostnaderna för läkemedelsutveckling ökar dramatiskt när man går in i klinik och ett fas III-program beräknas kosta c:a 250 miljoner dollar.

När ett läkemedel nått fram till fas III har en stor kunskapsbas redan ackumulerats. Man har påvisat såväl effekt i den avsedda patientpopulationen som kunnat avfärda eventuella toxicitetsproblem. Dessutom har man med stor sannolikhet valt den terapeutiska dosen. Varför behöver man då göra fas III-studier? För att påvisa effekt och dos-respons-samband inkluderas i fas II-studier högst ett 100-tal patienter under en begränsad studieperiod. Detta ger naturligtvis en god indikation på läkemedlets potential. Samtidigt har man i en mindre patientgrupp inga möjligheter att ta reda på hur individresponsen skiljer och vilka doser som skulle vara optimala i subgrupper av populationen. Man får ingen information om vilka eventuella mer sällsynta biverkningar som kan förekomma eller hur läkemedlet beter sig vid långtidsbehandling i en vanlig klinisk situation.

Är läkemedlet verkligen effektivt och för vem?

Om fas II fortfarande är mycket inriktat på att

visa läkemedlets effekt på mer mekanistiska parametrar, söker "end points" i en fas III-studie avspegla en kliniskt relevant situation; primärt syfte är om möjligt inriktat på att bekräfta läkemedlets effekt på sjukdomens mer direkta uttryck. I t.ex. en astmastudie syftar fas III först och främst till att visa att behandlingen resulterar i ett minskat antal akuta astmaattacker, inte att påvisa reduktion av antal inflammatoriska celler i blodet, ett fenomen som troligtvis är kopplat till sjukdomen men inte ger helhetsbilden. Dessutom är förstås referenssubstans av betydelse. I fas II studeras effekterna av ett potentiellt läkemedel i första hand i förhållande till placebo. Detta innebär att man snabbt kan avgöra huruvida produkten alls verkar, utan att därför rangordna eller nyansera den exakta effekten. När man avser att lansera ett läkemedel krävs dock att man sätter den nya produktens egenskaper i förhållande till de produkter som redan marknadsförs. Därför jämför man senast i fas III, i de fall där alternativ behandling finns, sitt läkemedel med s.k. "golden standard", d.v.s. det vanligast förskrivna preparatet tillgängligt på marknaden.

I fas III preciseras också de indikationer man syftar till att behandla. Under läkemedelsutvecklingsprocessen har företaget förstås en idé om vilken sjukdom man inriktar sig på, men först i en större grupp finns möjligheter att nyansera indikationsområdet. Kanske visar sig produkten ha god effekt på intilliggande diagnoser, eller tvärtom svarar endast en subgrupp på behandling, och en indikation som i grunden var t.ex. rinit kan i slutändan komma att innefatta allergisk och/eller icke-allergisk rinit, beroende på resultaten.



Läkemedlets effekter i stora grupper av patienter

Mest karakteristiskt för fas III-studierna är det stora antalet patienter och längden på behandlingen. För icke livshotande sjukdomar som kräver långtidsbehandling är det ett myndighetskrav att läkemedlets effekter följs över en tidsperiod av minst sex månader (blindat). Utöver detta följs safety under upp till ett års behandling. Studierna är inte längre någon typ av experimentell modell, istället får från c:a 500 till flera tusen patienter sin behandling i en förhållandevis reell, klinisk situation. Det ger förstås en mängd fördelar. I ett så pass stort patientmaterial ges större möjligheter att få en överblick över tänkbara, även mer sällsynta biverkningar. Man räknar med att kunna plocka upp en biverkning som förekommer i 1/1000 patienter. Dessutom tillkommer fördelarna med s.k. subgruppsanalyser. T.ex. är det av intresse att titta på effekter och biverkningar uppdelat efter diagnos, ålder, kön etc., för att kunna precisera indikation, optimal dos för individen, och riskgrupper. Under långtidsbehandling måste också patienten i större utsträckning tillåtas medicinering utöver studieläkemedlet vilket ger information om eventuella interaktioner med andra läkemedel.

Sammanfattningsvis innebär fas III en finjustering av läkemedlets profil och dessa resultat fastslår produkt-specifikationen (Summary of Product Characteristics), som ligger till grund för t.ex. FASS-texten om läkemedlet.

Komplexitet i resultatanalysen

Generellt sett kan sägas att ju längre en studie pågår och ju fler patienter som deltar, desto svårare blir det att kontrollera alla variabler. Förutom komplexiteten i

projektledning, kan det också få konsekvenser för resultatanalyserna, t.ex. behov av kodbrytning, avhopp under studiens gång, och följsamhet i dosering ("compliance").

Det är inte ovanligt att man gör en planerad brytning av behandlingskoden i fas III, t.ex. när man avslutat den blindade delen, för att utvärdera resultaten. På detta sätt får man snabbast möjligt reda på behandlingens värde och undviker fortsatt inadekvat behandling. I alla fall följer man resultaten och jämför grupper blindat. Om mycket stora skillnader mellan behandlingsgrupper med avseende på såväl effekt som safety då uppvisas bör även en icke-protokollplanerad brytning av kod göras.

Eftersom detta är långa studier, är avhopp under studiens gång något som förekommer i större utsträckning än i de tidigare faserna. Det finns förstås en mängd skäl till att en patient hoppar av en studie men i många fall sker det p.g.a. en upplevd brist på effekt av läkemedlet eller biverkningar. Därför kan frekvensen av avhopp användas som ett komplement till effekt- eller säkerhetsmått. Oavsett skäl så är det naturligtvis av betydelse för sammanställningen av resultaten hur många patienter som ingår och på vilka premisser. Därför inför man oftast minimikrav (t.ex. intag av minst 50% av alla doser) för att individen ska ingå i resultatanalyser.

I en fas III studie tar patienten som regel sitt läkemedel i hemmet och därför är "compliance" en viktig faktor att räkna med. Eventuellt utebliven effekt kan helt enkelt bero på att läkemedlet inte tagits. Genom att registrera läkemedelsintag får man en vink om hur pass lättadministrerat läkemedlet är, om compliance är dålig kan det ju bero på att sprutan/sprayen är alltför komplicerad att hantera.



Sammanställning av projektdokumentationen

Om läkemedelsutveckling hela tiden är en kamp mot klockan, börjar det mot slutet av fas III riktigt brinna i knutarna.

Myndigheterna kräver i allmänhet två oberoende fas III-studier för att kunna godkänna ett läkemedel för försäljning. Dessa två studier körs då parallellt.

Behandlingen av en registrerings-ansökan tar c:a ett år (vissa New Chemical Entities som anses ha större nyhetsvärde kan dock behandlas enligt ett prioriterat spår).

Företagen räknar på när försäljningen kan komma igång och då är varje veckas försening av stor betydelse för projektets avkastning. I idealfallet ska databasen vara så klar att "Clean file" kan produceras någon vecka efter det att sista patienten är klar. Därefter ska studierapporten vara klar på c:a 4-6 veckor, samtidigt som alla projektsummerande dokument (för FDA t.ex. "Summaries of efficacy och safety") avslutas. Dessutom bör man sedan tidigare ha kontroll över den prekliniska, farmaceutiska och tidiga kliniska dokumentationen. I realiteten åtminstone påbörjas sammanställningen av en registreringsansökan ofta parallellt med fas III-studierna för att hela projektdokumentationen ska vara färdigställd med några veckors förskjutning.

De stora företagen satsar numera på att lämna in registreringsansökningar på de stora marknaderna, USA, Japan och Europa simultant, eftersom det har viktiga synergieffekter ur försäljningssynpunkt. Det innebär naturligtvis ett stort merjobb att sammanställa ansökningar enligt de olika krav och önskemål som respektive myndighet har. Tidigare innebar detta ett ännu mer omfattande arbete. Data analyserades på "korsen och tvären" och

summerande rapporter ur olika övergripande perspektiv filades på i oändlighet för att tillfredsställa de olika ländernas krav.

Common Technical Document

På senare år har dock processen underlättats. The International Conference of Harmonization (ICH) har arbetat fram ett gemensamt dokument som omfattar ansökningar till samtliga tre stora marknader: The Common Technical Document (CTD), en form av ansökningsmall, består av fem moduler där fyra är gemensamma för de tre regionerna och en är landsspecifik. Modul 1 är den administrativa delen och kräver anpassning efter land. Moduler 2-5 är gemensamma (om än inte identiska), där 3-5 innefattar Quality Assurance (QA), Non-Clinical (NC) och Clinical (C)-dokumentation, inklusive rådata och enskilda rapporter. Modul 2 innehåller sammanfattande rapporter och översikter av respektive QA, NC och C dokumentation.

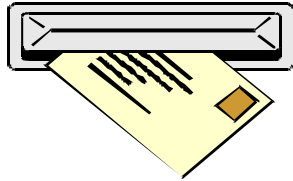
Från och med juli 2003 kommer ansökningar i CTD-format att vara obligatoriska i EU och i Japan; i USA kommer det att vara en rekommendation. Skillnaderna i tidsramar speglar svårigheterna i att få tre regioner att enas kring ett och samma dokument. I grunden är CTD ett stort steg framåt men, även om den slutliga formen inte antagits, lär vi inte få se identiska ansökningar ens i framtiden. Under överskådlig framtid får nog klinisk prövningsverksamma vara beredda på att hantera stora kvantiteter dokumentation – och garanterat under tidspress.

Marie Aldén Raboisson





Det kom ett



Hej alla auditörer!

Jag är ganska säker på att det i Föreningen finns många auditörer, kanske framför allt GCP dito men förmodligen också GMP (och GLP?). Jag arbetar själv på Lundbeck i Köpenhamn inom GCP QA och tycker det skulle vara bra om vi kunde ordna en liten underavdelning inom den, glädjande!, stora Föreningen. Det finns säkert mycket erfarenhet vi kan dela med oss av till andra utan att avslöja några företagshemligheter eller andra "sekreta" detaljer.

Med Direktivet i antågande och därmed en allt större inspektionsverksamhet i Europa finns det all anledning att även se framåt och någon form av kurs- eller utbildningsverksamhet kanske också kan diskuteras? Många företag har säkert ett digert upplagt internt utbildningsprogram för sina auditörer men ibland behöver man också influenser och idéer utifrån.

Så de av er som tycker att detta verkar vara värt att bygga vidare på får gärna höra av sig till mig på anyb@lundbeck.com så kan vi åtminstone börja med att göra en lista på vilka vi är och var vi finns. Har ni förslag och funderingar på hur vi kan gå vidare med detta så skriv gärna det. Och man behöver naturligtvis inte vara auditör för att skicka ett mail! Alla som tycker att kvalitetsarbete är höjden av lycka är välkomna att höra av sig.

Anders Nyberg

Auditor, GCP QA

H. Lundbeck A/S

Köpenhamn, Danmark

mobil: +45 222 002 81

Tfn. +45 3630 1311 (växel)

GCP-test Riksstämman 2002

Monterbesökarna på Riksstämman kunde delta i nedanstående GCP-test. Nu kan du testa dig! Ja eller nej?

1. Ansvarig prövare skall dokumentera när och hur han/hon har informerat personal som berörs av en prövning.
2. Sekretessförbindelsen angående direkttillgång till patientens journal skall alltid signeras av prövaren för att vara giltig.
3. Annons som skall användas för att rekrytera patienter till en studie skall godkännas av etikkommitté och LV.
4. Det är läkemedelsföretagets skyldighet att se till att man väljer centra som har tillräckligt patientunderlag för en klinisk prövning.
5. Endast de besök i en studie som patienten gör hos läkare behöver dokumenteras i patientjournalen.
6. En klinisk prövning kan avbrytas i förtid p.g.a. påvisad positiv effekt.
7. Koden i en studie kan tidigast brytas när alla data är inmatade.
8. Arkiveringstiden för studiedokumentationen räknas från den dag sista patienten på ett center går ur studien.
9. Om en prövning avbryts eller avslutas i förtid har prövaren skyldighet att skicka in en rapport till LV
10. I läkemedelsstudier som inte sponsras av läkemedelsindustrin (s.k. prövarinitierade studier) måste prövaren ta på sig allt ansvar som annars åligger sponsor.

De rätta svaren och namnen på vinnarna hittar du på sidan 12.



Vad är syftet med Biobankslagen och vad innebär den för oss?

Syftet med lagen är att så långt som möjligt skydda den enskildes integritet vid insamling och lagring av vävnadsprover, som skall användas för vård och behandling, för forskning eller andra ändamål.

Lagen föreskriver att lagrade vävnadsprover, som sparas mer än två månader efter primär analys och kan härledas till enskilda individer, räknas som en biobank.

Hur definieras vävnadsprover? Till vävnadsprover räknas hela organ, och vävnader (fast och flytande vävnad) eller delar av dem, celler och cellinjer, gener eller delar av gener samt andra former av biologiskt material. Med vävnadsprover avses inte mikroorganismer som har isolerats från ett vävnadsprov.

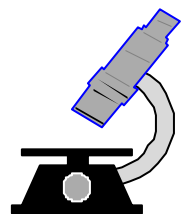
Befintliga biobankers och nyinrättade ska registreras hos Socialstyrelsen och få ett organisationsnummer. Huvudmannen skall se till att det finns en ansvarig för biobanken. Det skall finnas nedskrivna föreskrifter för hur de hanteras.

Lagen om biobankers föreskriver att vårdgivaren måste ge patienten information och inhämta patientens samtycke för att få spara vävnadsprover i en biobank. I patientinformationen ska framgå att provet kan sparas för olika ändamål, dvs för vård och behandling, kvalitetssäkring, och utvecklingsarbete, forskning, klinisk prövning eller epidemiologisk undersökning. Patienten skall sedan ge sitt samtycke för vilket eller vilka ändamål vävnadsmaterialet får sparas.

Hur man praktiskt skall lösa hur och när patienten skall bli informerad och ge sitt samtycke eller ej och hur detta skall dokumenteras i patientjournal är i dagsläget inte klarlagt. Skall behandlande läkare fråga patienten i anslutning till att provtagning ordinerar? Skall läkaren dokumentera patientens ställningstagande i patientjournalen eller räcker det med ett kryss i en ruta på en remiss? Jag tycker inte det sistnämnda är tillräckligt.

I arbetsgrupper på nationell och regional nivå har förslaget varit att dokumentera patientens ställningstagande på remissen som medföljer provet till laboratoriet, detta för att laboratoriet skall veta om det skall sparas i biobanken eller ej. Det är väl gott och väl att laboratoriet får veta hur provet skall handhas, men för mig känns det naturligt att dokumentation finns i patientjournalen från det aktuella besöket i sjukvården. Hur ska annars behandlande läkare vid nästa besök veta patientens inställning och önskemål? Patientens beslut bör vara dokumenterat där beslutet togs. I annat fall kommer kanske den här lagen inte att ha avsedd effekt, dvs skydda patientens integritet i första hand, utan mera verka för att det skall fungera för den som har ansvar för stora biologiska material i olika biobankers och det var inte huvudsyftet. I dagsläget finns det många olösta frågor i detta ämne och mycket kvar att göra för att hitta lämpliga rutiner så att lagen når sitt syfte.

Solveig Wennerholm





Rätta svar på GCP testet

1 Ja Se LVFS 1996:17 (fortsättningsvis benämnd enbart LVFS) 11 kap., § 1 och 2

2 Nej Sekretessförbindelsen skall upprättas av den som ansvarar för journalerna, vilket inte alltid är prövaren utan ofta klinikchefen. Se LVFS 8 kap. Allmänna råd.

3 Ja Se LVFS 6 kap. Allmänna råd.

4 Nej Det är prövarens ansvar. Sponsor har ju inte tillgång till samtliga patientjournaler på en mottagning och kan därför inte avgöra hur många patienter som fyller kriterierna. Sponsor är däremot ansvarig för val av prövare och kan naturligtvis försöka försäkra sig om att prövaren kan inkludera tillräckligt med patienter genom att ställa frågor och begära skriftlig bekräftelse. Se ICH GCP-guideline 4.2.1

5 Nej Även s.k. sköterskebesök, besök hos psykolog etc. skall dokumenteras. Se Patientjournalagen.

6 Ja Det kan t.o.m. vara oetiskt att fortsätta studien och därmed undanhålla en grupp patienter en effektiv behandling.

7 Nej Koden för en studie kan tidigast brytas när man har s.k. clean file, dvs när data är så fullständiga som möjligt och alla frågetecken som kan rätas ut är åtgärdade. Koden för en enskild patient kan naturligtvis brytas tidigare, om akut behov föreligger.

8 Nej Arkiveringstiden börjar löpa från det att rapporten är skriven. Det är ju först då myndigheterna får tillgång till de fullständiga resultaten. I multinationella multicenterstudier händer det att man startar nya centra långt efter det att de första

startat. Somliga är snabba. För andra går rekryteringen långsamt. Ett center kan därför till och med hinna avsluta sitt engagemang i studien innan det sista centrat börjar rekrytera. Om arkiveringstiden började löpa från den dag sista patienten på varje center gick ur studien skulle det medföra att dokumenten för de centra som avslutade sina patienter först inte finns kvar 15 år efter det slutrapporten skickats till myndigheterna. LVFS 19 kap. Allmänna råd.

9 Ja Se LVFS 18 kap. §3

10 Ja Se LVFS 4 kap. § 1-3 och Allmänna råd, 9 kap, 13 kap. § 1

Vi gratulerar vinnarna i GCP-testet:



Birgitta Aronsson
SU/Sahlgrenska, Göteborg

Marianne Olsson
Kemilab, NÄL, Trollhättan

Ruth Jonsson
FoU-avd. Varbergs lasarett

Berit Westberg



BMA och läkemedelshantering - komplettering

Nedan följer en komplettering till tidigare svar angående huruvida biomedicinska analytiker (BMA) får dela ut läkemedel inom ramen för en klinisk läkemedelsprövning.

Här finns ett överlappande regelverk. Socialstyrelsen har tillsyn över hälso- och sjukvården och dess personal och deras användning av läkemedel. Socialstyrelsen har gett ut föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2000:1) om läkemedelshantering i hälso- och sjukvården (ändrad och omtryckt i SOSFS 2001:17).

Läkemedelsverket har tillsyn över villkoren för läkemedelsprövningen hos den aktuella provaren.

I 1 kap. 5 § läkemedelsföreskrifterna (SOF 2001:17) anges att uppgifter som enligt föreskrifterna ska utföras av sjuksköterskor även får utföras av bl.a. biomedicinska analytiker inom deras verksamhetsområde.

I LVFS 1996:17 anges att den ansvarige provaren kan delegera uppgifter till kompetenta medarbetare. Ansvarig provare bestämmer således till vem uppgifter kan delegeras samtidigt som verksamhetschefen inte kan frångämmas ansvar för att vården är god och säker. En uppgift kan inte delegeras till en person utanför denna persons kompetensområde.

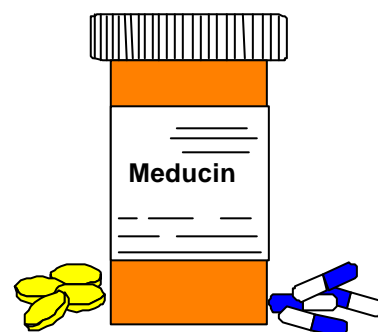
Det är alltid viktigt att patientsäkerheten inte äventyras. I en klinisk läkemedelsprövning studeras effekt och säkerhet av ett läkemedel vilket i sig innebär att man saknar

full kunskap om läkemedlet. Det är i en sådan situation en ökad risk att oväntade medicinska reaktioner kan inträffa och därför är det särskilt angeläget att de personer som sköter läkemedelshantering och administreringen av läkemedlet har tillräcklig kompetens vilket i detta sammanhang bör tolkas som formell kompetens.

I den aktuella situationen kan det således ej tolkas som att läkemedelshantering och utdelande av provningsläkemedel generellt kan skötas av en BMA även om det sker inom dennas verksamhetsområde. Man kan möjligen tänka sig att en BMA kan få möjlighet att dela ut godkänt läkemedel i en fas IV studie men dessa situationer måste bedömas höra till ovanligheterna.

Birgitta Pettersson
Specialistläkare
Enheten för kliniska
prövningar/licenser
Läkemedelsverket

Nils Blom
Bitr.chefsjurist
Rättsavdelningen
Socialstyrelsen





Frågor och Svar...

Välkommen till Frågor och Svar spalten där vi tar upp aktuella frågor som rör det kliniska prövningsarbetet. 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: I tidigare nummer har ni diskuterat övertolkning av GCP. Ett exempel som jag ser är att de flesta företag numera samlar in Curriculum vitae (CV) även på forsknings-sjuksköterskor. Varför? Sköterskan finns ju ändå med på delegeringslistan och detta är en person som prövaren väljer själv; företaget har i praktiken inget inflytande. Vad har ett CV för betydelse för kvalitén och insamlandet av data?

Svar 1: I LVFS 1996:17, 4 kap 3 § står att läsa " Om sponsorn tar initiativet till en klinisk prövning är sponsor ansvarig för att valet av prövare och prövningsplats är lämpligt och att det finns kompetent personal och erforderliga resurser". Enligt denna paragraf har sponsorn ett visst ansvar för att kompetent personal finns på centret och har därmed inflytande. Vidare står det i 5 kap § 3 "Det

skall finnas uppdaterade meritförteckningar (curriculum vitae) för den ansvarige prövaren och andra medarbetare som har mer kvalificerade arbetsuppgifter inom prövningen." Forskningssjuksköterskan utför ofta studie-specifika kvalificerade arbetsuppgifter av stor vikt och därmed skall CV samlas in också för denna personalkategori.

Fråga 2: Vissa företag kräver att prövaren skall kontrasignera en journalanteckning som sköterskan har gjort av ett patientbesök i studien. Är detta korrekt?

Svar 2: Det finns inga sådana krav enligt lagtexten. En sjuksköterska är legitimerad och därmed själv ansvarig för sina journal-anteckningar. Däremot bör det framkomma i delegeringslistan att prövaren delegerat till sjuksköterskan att genomföra vissa patientbesök.

Skyldig att föra patientjournal är:

1. den som enligt lagen (1998:531) om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område har legitimation eller särskilt förordnande att utöva sitt yrke.
2. den som utan att ha legitimation för yrket, utför arbetsuppgifter som annars bara skall utföras av logoped, psykolog eller psykoterapeut inom den allmänna hälso- och sjukvården eller sådana arbetsuppgifter inom den enskilda hälso-och sjukvården som biträde åt legitimerad yrkesutövare.
3. den som är verksam som arbetsterapeut, kurator i den allmänna hälso-sjukvården.

Var och en som för patientjournal svarar således för sina uppgifter i journalen. (Lag 1998:534). Vad företagets SOPar anger i denna fråga är en annan historia som bör diskuteras innan man går med i en studie.



Fråga 3: Hur bör man hantera frågan om bilkörning i samband med läkemedelsprövning? Vilka konsekvenser kan inblandning i en trafikolycka få om det visar sig att den vållande parten deltar i en klinisk prövning (av ett icke-registrerat läkemedel). Frågan härrör från en studie av ett läkemedel som möjligen kan ge CNS-påverkan, men jag tycker frågan är allmängiltig för alla prövningar av icke-registrerade läkemedel. Att förbjuda bilkörning under studieperioden känns orimligt, dels kan det röra sig om en 5-årsstudie och dels kan patienten strunta i detta "förbud", och vem är ansvarig då?

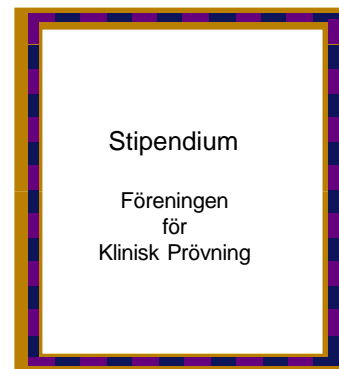
Svar 3: I ansvarsfrågan kan vi inte ge råd. För kliniska prövningar gäller, som för övrig sjukvård, att läkemedlets egenskaper får styra vad som skrivs i patientinformationen och på etiketten om patienten avråds från att köra bil. Längden på prövningen kan och får inte styra. I en tidig klinisk prövning har man naturligtvis begränsad erfarenhet men finns anledning att misstänka CNS-påverkan som eventuellt kan påverka bilkörning skall detta självfallet anges. Övriga biverkningar av det här slaget kan uppträda och om så sker skall tillägg göras till patientinformationen och etiketten kompletteras.



Birgitta Pettersson från Läkemedelsverket och Nils Blom från Socialstyrelsen har gjort ytterligare ett förtydligande avseende biomedicinska analytiker och läkemedels-hantering inom ramen för en klinisk prövning (se separat kommentar sid 13)

Vi har också lovat att ytterligare belysa hantering av elektroniska CRF men har bestämt att avvakta inför den planerade temadagen i ämnet, då vi återkommer med ett referat. Dagen är ej fastställd, men planen är att genomföra den till hösten.

Helena Lomberg



Föreningens stipendium år 2002

Föreningen för Klinisk prövning delar varje år ut ett stipendium för insatser som aktivt främjat utvecklingen inom klinisk läkemedelsprövning. År 2002 gick detta stipendium mycket förtjänstfullt till Berit Westberg. Här nedan följer ett utdrag ur ordförande Solveig Wennerholms tal till stipendiaten:

”Ibland är det svårt att utse en person av många, ibland är det lätt för att en person är så helt ’outstanding’.

Föreningen har beslutat att detta år utdela det årliga stipendiet för förtjänstfulla insatser till en



person som genom sina insatser verkligen aktivt, i ordets rätta bemärkelse, främjat utvecklingen inom klinisk läkemedelsprövning.

Den här personen har gjort det på ett sätt utöver det vanliga. Det finns många som har gjort och gör det men enstaka personer gör det på ett sätt som märks på ett speciellt sätt.

Den här personen har under många år arbetat med att utveckla klinisk prövning inom företag som klinisk prövningsledare, som auditor och har implementerat GCP och SOPar. Hon har många gånger arbetat i uppförsbacke.

Den här personen har också under många år arbetat mycket aktivt inom Föreningen för klinisk prövnings styrelse, har där varit mycket uppskattad både för sin enorma kunskap, erfarenhet och inte minst för många tillfällen med glada skratt och goda vinval i samband med måltider. Det finns många i Föreningen men också utanför som fått en stor del av sin GCP kunskap via föreläsningar, grupparbeten eller seminarier av den här personen.

Det är med stor glädje och stor tacksamhet som vi tilldelar Berit Westberg stipendiet.”



Snart är den här – våren!

Redaktionens hörna

Prövningen via e-mail

Som ni vet kommer vi att testa att skicka ut Prövningen via e-mail under 2003. Tack alla ni som skickat in era e-mailadresser! Fortfarande är det dock drygt 400 som saknas. Om du tillhör dem som inte har lämnat din e-mail-adress till Apotekarsocieteten (det gäller dig som får detta nummer i postlådan) ber vi dig skicka den till anita.ljung@swepharm.se

Deadline för bidrag till nästa nummer är

den 1 maj

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: Marie Aldén Raboison, Nils Blom, Gary Jansson, Helena Lomberg, Anders Nyberg, Birgitta Pettersson, Solveig Wennerholm och Berit Westberg

Bilder: sidan 1 och 6 Microsoft, sidan 2, 10, 11,12,13, 15 och 16 Master Clips