

Prövningen

Informationsblad från Föreningen för Klinisk Prövning



I detta nummer bl.a.:

- Ordförande har ordet
- Medicinsk forskning i Sverige
- Miniartikelserie om Avtal
- Referat från Läkemedelskongressen

Mars 2005



Ordföranden har ordet

Mars månad är här och sedan förra numret av Prövningen har livet mer än tidigare blivit en "prövning". Det mesta är oförutsägbart oberoende av om Du har semester på andra sidan jordklotet eller Du är skogsägare i mörkaste Småland. Stor del av vintern har passerat och plötsligt precis som förra året, så ser man nya spår av livet, våren. I min rabatt på södersidan står nu snödropparna 10 cm höga. De ser ut att frysa men de klarar av det precis som vi människor på något sätt klarar att ta nästa steg mot en ljusare tid, en vår som snart är här.

I tidigare nummer av Prövningen har jag skrivit om kommande förändringar inom den närmaste tiden. Nu är vi i det läget att vi har levt ett tag med nya föreskrifter och inga specifika nya föreskrifter finns nära förestående. Ser man på det hela i stort så har vi klarat av förändringarna väldigt bra även om det är lite gnissel ibland. Vi har implementerat LVFS 2003:6, etik-prövningslag och biobankslag. Det vi ägnar oss åt nu är hur vi tolkar de nya föreskrifterna i den praktiska situationen, vilket kan leda till häftiga diskussioner.

I EU direktivet och LVFS 2003:6 beskrivs t.ex. kraven på en ansvarig prövares GCP-kompetens mycket tydligare. Från min horisont har detta fallit väl ut. Många utbildningar anordnas på olika ställen i landet med olika arrangörer och den allmänna känslan är att det plötsligt går ganska lätt att få mycket erfarna prövare att komma på tvådagars kurs i ämnet klinisk läkemedelsprövning och GCP.

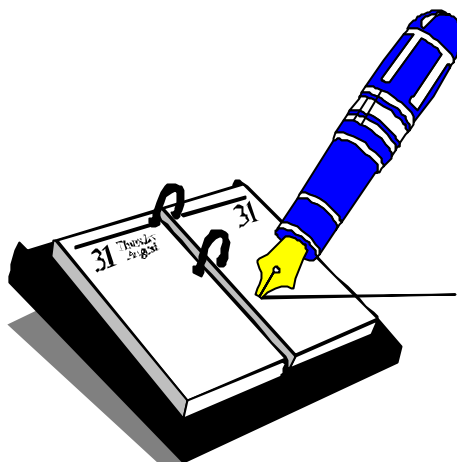
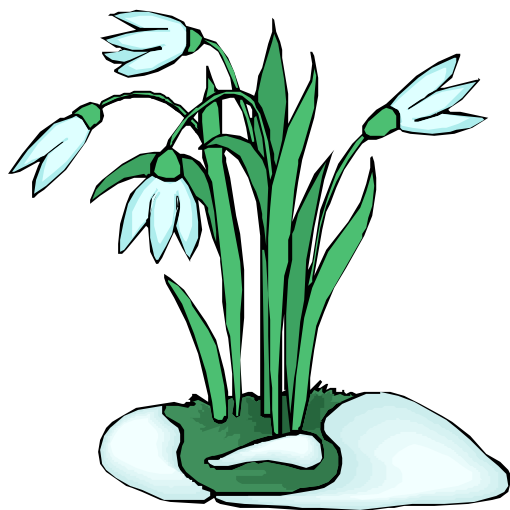
Tolkningen av biobankslagen i samband med provtagning i forskningsprojekt leder också ofta till häftiga diskussioner. Många som läser biobankslagen fastnar i begreppet "sparas 2 månader efter analys" och konstaterar därefter snabbt att detta inte gäller just deras studie eftersom proverna kommer att kastas efter analys. Min erfarenhet är också att man nått olika långt i landet med implementeringen av biobankslagen dels i sjukvården men speciellt för forskningsprojekt. För många är det fortfarande mycket oklart vad som är en primär respektive sekundär biobank. Kan en sekundär biobank finnas utomlands eller inte? Vems är ansvaret för anmälan av biobank och vem är ansvarig för att prover som skickas utomlands för analys antingen destrueras efter analys eller skickas åter till den primära biobanken i Sverige?



Föreningen för klinisk prövning har **25 årsjubileum** detta år, föreningen bildades i maj 1980. Hur ska vi fira det? Styrelsen har i dagsläget inte planerat färdigt för detta men vi återkommer! Till dess ägnar vi oss åt de aktiviteter som redan är planerade för året. När Du läser detta har Föreningen för klinisk prövning precis genomfört "Elektronisk datahantering vid kliniska prövningar" som är en aktivitet som vi arbetat länge med. Senare under våren kommer vi också att genomföra en temadag om "Biverkningsrapportering i kliniska prövningar". Temadagen genomförs för att klara ut begreppen om vad, hur, när och vart "AE, SAE och SUSAR"-rapportering ska ske.

Hela tiden utmaningar med kliniska prövningar

Solveig Wennerholm
Er ordförande



Kalendarium

Avtal och kontrakt i kliniska prövningar
15-16 mars, Gnesta

Grundkurs i klinisk läkemedelsprövning
11-14 april, Sigtuna

GCP i det kliniska prövningsarbetet, Fördjupningskurs
19-21 april, Rimbo

Orienteringskurs i klinisk läkemedelsprövning
10-11 maj, Lerum

Biverkningsrapportering vid kliniska prövningar, Temadag
18 maj, Stockholm

Praktiska aspekter på design och statistisk analys av kliniska prövningar
23-24 maj, Sigtuna

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

Den medicinska forskningens framtid i Sverige

I Oktobernumret av Prövningen skrev Solveig Wennerholm för Föreningen för klinisk prövning ett inlägg i debatten om den medicinska forskningens framtid i Sverige. Med anledning av debatten, beskriver här Karin Eriksson LIFs roll i sammanhanget, men först ett inlägg av Anders Grahnén.

Huruvida kliniska prövningar i Sverige minskar eller ökar råder det olika meningar. Tittar man på kort sikt har det stått relativt still. Enskilda års nedgång/uppgång är svår att tolka. Tittar man på lite längre sikt är trenden mycket tydlig. I början av 90-talet utfördes c:a 650 prövningar/år. Sedan början av 2000-talet är antalet c:a 500, ibland lite upp, ibland lite ner. Med denna tidshorisont har antalet prövningar minskat med c:a 25 %, en siffra som LIF tidigare hänvisat till. Nu är antalet prövningar *per se* kanske inte ett bra mått på aktivitet i Sverige. Vi vet att prövningar blivit både större (i antal patienter) och mer komplexa. Denna statistik skall ställas i relation till volymen kliniska prövningar i Europa.

Sedan 1995 har antalet prövningar i Europa (inte bara EU medlemmar) ökat med c:a 40-50 %. Denna siffra är baserad på läkemedelsindustrins investeringar i klinisk forskning. Siffran är naturligtvis osäker men klart är att Sverige inte har fått ta någon större del av denna ganska kraftiga ökning. Glädjande nog ser det ut som om Sverige f.n. har en utmärkt konkurrenskraft i det nya EU-systemet (EudraCT). Den aktuella siffran för Sveriges del om vi tittar på årsbasis (maj-december 2004) är 17 %. Det totala antalet prövningar anmälda till LV år 2004 var 464 st, dvs. en liten nedgång sedan 2003.

I debatten förekommer också tankar kring Sveriges framtida strategi. Det har framförts att Sverige enbart bör satsa på "vetenskapligt" intressanta prövningar (nya läkemedel som anses vara genombrott) och att vi kanske bör avstå från "traditionella" prövningar. Denna tanke kan te sig lockande men är i sig en mycket riskabel strategi.

Sveriges historiska försprång (kvalité, god klinisk forskning) har upphört! Våra konkurrenter har lärt sig mycket och kvalitetsmässigt är vi på intet sätt i framkant längre.

Den globala läkemedelsindustrin har tre huvudkriterier för var man placerar en prövning: Effektivitet (hur snabbt patienter kan rekryteras), Kostnad och Marknad. Vår lilla andel av marknaden kan vi inte göra mycket åt men vår effektivitet och vårt kostnadsläge kan vi påverka. Skulle vi avsäga oss "traditionella" prövningar och samtidigt tro att läkemedels-industrin osökt väljer Sverige för de "vetenskapligt" intressanta prövningarna är vi rätt naiva. En satsning på alla typer av prövningar är den signal till läkemedelsindustrin som är viktigast. Då upprätthåller och utvecklar vi vår kompetens och erfarenhet och då är chansen större att vi även får ta del av de "intressanta" prövningarna.

Professor Anders Grahnén
Quintiles





LIFs mission: Reclaim the clinical research in Sweden

Det rapporteras att det är kris för den kliniska forskningen i Sverige. Data visar att antalet kliniska studier har sjunkit de senaste åren, men vad gör då branschorganisationen för de forskande läkemedelsföretagen åt saken? Vad gör egentligen Läkemedelsindustriföreningen (LIF)?

Sverige genomför idag en relativt stor andel kliniska läkemedelsstudier i jämförelse med sin marknadsstorlek. Vi har av tradition ett gott internationellt rykte att ha hög kvalitet, kompetent personal, pålitliga patienter mm. Men det är förödande om vi lutar oss tillbaka och litar på gamla meriter, då blir vi garanterat omsprungna av andra länder. Tyvärr har det redan skett till viss del.

Tiden är en av de mest avgörande faktorerna när det gäller att attrahera kliniska studier till Sverige. Att ha korta handläggningstider hos myndigheterna är nödvändigt och det är därför vi ser med glädje att de nya etikprövningsnämnderna handlägger ärenden under samma tidsram som Läkemedelsverket. Det är särskilt viktigt idag när många globala studier har kompetitiv rekrytering.

Det stora problemet i dagsläget är dock att få utrymme för klinisk forskning i sjukvården. För att kunna upprätthålla en läkemedelsforskning på internationellt slagkraftig nivå måste det finnas resurser att utföra den. Sjukvårdens huvudmän måste förstå att förutom att vara kunskapsförande är klinisk forskning även viktigt ur ett samhällsperspektiv.

Men vi får se upp så att inte huvudmannen ser kliniska studier som en inkomstkälla vilket skulle vara förödande för industrin i Sverige.

Vad gör vi då på LIF? Klinisk forskning är ett av LIFs mest högprioriterade områden och vi arbetar för att få upp en medvetenhet hos politiker och andra beslutsfattare om vad läkemedelsindustrin innebär för Sverige ur både ett samhällsekonomiskt, näringsliv och sjukvårdsperspektiv. Det är viktigt med en helhetssyn. Vi skickar skrivelser, deltar i möten och debatter, anordnar kurser och är aktiva i olika samarbetsgrupper mm. LIFs uppdrag är att sprida information och kunskap om klinisk forskning och vilka förutsättningar som krävs för att vi fortsatt ska ha en forskande läkemedelsindustri i Sverige.

Ett praktiskt exempel på vad vi gjort är att vi under 2004 åkte runt och träffade alla regionala etikprövningsnämnder. Mötena var informella och mycket givande och där vi fick berätta under vilka villkor industrin arbetar. Eftersom många av medlemmarna i nämnderna är nya, inte minst ordföranden, ville vi träffa dem och ha en dialog. Ett resultat av mötena var att LIF tillsammans med företrädare för de regionala etikprövningsnämnderna nu försöker hitta en juridisk framkomlig väg så att SUSAR-rapporterna endast skickas till Läkemedelsverket.

För att stå sig i den internationella konkurrensen får Sverige inte heller särskilja sig negativt genom att svenska myndigheter t.ex. har särkrav jämfört med resten av världen. Ett exempel är den strikta tolkning av GMP-kravet på studieläkemedel från 3:e land som Läkemedelsverket gör.

Ett annat är den svenska biobankslagen. LIF bevakar och följer upp dessa frågor som kanske i slutändan kan visa sig vara något positivt för Sverige.

Ett av våra viktigaste instrument som vi använder i debatten om klinisk forskning är den FoU-enkät som vi skickar till medlemsföretagen varje år. Det finns ingen annan väg att få fram de data vi efterfrågar så därför är det oerhört viktigt att den fylls i korrekt. För 2003 såg vi en uppgång i antalet studier men det är omöjligt att säga om det var en tillfällighet eller ett trendbrott. Förhoppningsvis vet vi mer efter att uppgifterna för 2004 samlats in.

LIFs långsiktiga arbete för att vi ska ha en klinisk forskning i Sverige fortgår dock. Ibland känns det som Davids kamp mot Goliat men vi vet ju alla vem som tog hem segern till slut...

Karin Eriksson

Forskningsansvarig

Läkemedelsindustriföreningen, LIF



Forum för mindre biotech- och läkemedelsföretag

För andra året i rad inbjöd SwedenBio till en "Clinical Trials and Regulatory Day" i november 2004. Årets möte var mycket välbesökt där biotech-bolag, CRO och större läkemedelsföretag samlades för att höra vad som är aktuellt rörande kliniska prövningar men också för att få tillfälle att diskutera med kollegor.

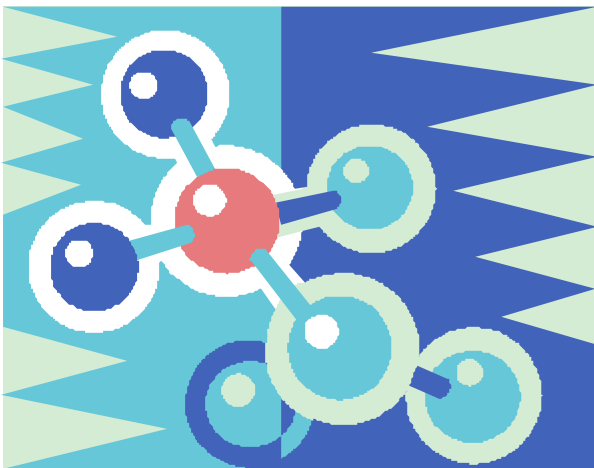
SwedenBio är en nationell organisation med uppgift att stödja de mindre biotech- och läkemedelsföretagens utveckling. Genom organisationen erbjuds en gemensam plattform för de mindre till mellanstora biotech- och läkemedelsföretagen i Sverige vilket ger dessa ökade möjligheter att påverka höga beslutsfattare i affärsspecifika frågor.

Årets program innehöll såväl ett föredrag om bästa strategierna för att närma sig FDA som en genomgång av etiknämndernas och Läkemedelsverkets lärdomar av det nya kliniska direktivet. Detta är ett utmärkt tillfälle för de riktigt små bolagen, med få rullande kliniska program, att få ta del av andras erfarenheter av nya regler och strategier kring prövningar.

Eftermiddagen ägnades sedan åt ett mer praktiskt ämne – hur man inhandlar CRO-tjänster. Av presentationerna framgick att företagen hade mer eller mindre standardiserade system utarbetade för att göra sitt val av kontraktsorganisation. Konkreta punkter som togs upp var bland annat hur man fördelar ansvar och arbete mellan sponsor och CRO, hur kommunikationen mellan parterna utformas mest effektivt och hur en offertförfrågan bör se ut.

Frågan om balansen mellan pris och kvalitet för en erbjuden tjänst gav upphov till en mycket livlig diskussion. Det är ett faktum att offerter från olika kontraktsorganisationer kan variera kraftigt i pris för en och samma studie. Det har naturligtvis delvis att göra med vilken kvalitetsnivå man erbjuder. Frågan är vad som är en "tillräcklig kvalitetsnivå" och skiljer den sig i så fall mellan större och mindre läkemedelsföretag? Helt klart är att relationen mellan pris och kvalitet är en central fråga för alla som arbetar med kliniska prövningar. Vi får anledning att komma tillbaka till frågan om kvalitet och vad det innebär i senare nummer av Prövningen.

Marie Aldén Raboisson



Kliniska prövningar och avtal

Per Lundström och Anders Niklason från Medical Competence Resources, MCR har i flera år samarbetat med läkemedelsindustrin och landstinget kring avtalsfrågor. I två artiklar kommer de här att belysa detta komplexa ämne. Den första artikeln beskriver hur arbetet med kliniska prövningar omfattas av den nya överenskommelsen mellan LIF och Lf angående samverkan mellan läkemedelsbolag och medarbetare i den offentliga hälso- och sjukvården.

Flera överenskommelser rör kliniska prövningar

I Sverige har vi sedan flera år tillbaka haft en huvudöverenskommelse mellan Läkemedelsindustriföreningen (LIF) och landstingsförbundet (Lf) om kliniska prövningar. Syftet med denna överenskommelse är "att ange förutsättningarna för parternas samarbete kring kliniska prövningar" och "utgöra utgångspunkten för avtalet mellan företag och berörd sjukvårdshuvudman". Till överenskommelsen finns också en avtalsmall med möjlighet att specificera prövningens olika delar. Reglerna om kliniska prövningar ger i huvudsak riktlinjer för uppdraget och de ekonomiska förutsättningarna. Relationerna mellan parternas anställda regleras inte. Den nya överenskommelsen som gäller fullt ut från den 1 januari 2005 har ett flertal regler som berör relationer mellan medarbetarna inom svensk sjukvård och läkemedelsindustri.

I den nya överenskommelsen finns följande former av samverkan som regleras och beskrivs

- Konsultation
- Information och utbildning
- Sponsring



Kliniska prövningar kan endast delvis omfattas av punkten "konsultation" men stycket har ett tillägg som gör att kliniska prövningar definitivt omfattas av överenskommelsen:

"Eventuell övrig samverkan eller relationer mellan hälso- och sjukvårdens medarbetare och läkemedelsföretag som inte innefattas i ovanstående, skall även dessa präglas av öppenhet och i väsentliga delar följa denna överenskommelse."

Vilka företag och vilka personer omfattas av den nya överenskommelsen om samverkan?

Överenskommelsen är sluten mellan LIF och Lf och det innebär att alla LIFs medlemsföretag eller av dem anlitade konsulter, exempelvis CRO företag, skall följa överenskommelsen. De flesta landsting har idag godkänt den nya överenskommelsen vilket innebär att alla medarbetare inom den offentliga hälso- och sjukvården omfattas av överenskommelsen. I överenskommelsen finns ett avsnitt där de enskilda landstingen uppmanas att skriva in följsamhet till denna överenskommelse i vårdavtal med privata vårdgivare. Stockholms Läns Landsting (SLL) har slutit en egen överenskommelse med LIF. Denna överenskommelse omfattar också forskare på KI (Karolinska Institutet) men är i stora drag lika den som LIF tecknat med Lf. Sveriges Läkarförbund och LIF har skrivit på ett "hängavtal" till den av LIF och Lf tecknade överenskommelse om samverkan. Via detta "hängavtal" omfattas alla medlemmar i Sveriges Läkarförbund oavsett om de är offentligt-, privat- eller universitetsanställda.



Sammantaget innebär det att samtliga aktörer inom Läkemedelsindustri, Hälso- och Sjukvård, företag eller personer, bör arbeta efter denna överenskommelse. Parterna i överenskommelsen är skyldiga att följa den även om de möter en motpart som inte är bunden av denna.

Vad innebär den nya överenskommelsen för arbetet med kliniska prövningar?

Överenskommelsen om samverkan tar, som sagts tidigare, på inget sätt över huvudöverenskommelsen om kliniska prövningar. Den gäller fortfarande men det har blivit ännu viktigare än tidigare att specificera alla delar som ingår i en klinisk prövning. Man bör sträva efter en tydlighet om antal prövarmöten, dess omfattning, placering, mm. Det är viktigt att få ett tydligt godkännande från sjukvårdshuvudmannen för dessa möten eftersom godkännanden från sjukvårdshuvudmannen givits en central del i den nya överenskommelsen. Av vikt är dessutom att tydligt skilja kliniska prövningar från andra reglerade arrangemang som läkemedelsindustrin genomför.

Under en klinisk prövning, efter att ett avtal tecknats med de enskilda mottagningarna, är förändringarna mot tidigare inte så omfattande. Men det finns tre områden där man kan se tydliga implikationer av den nya överenskommelsen:

- Dels vid arbetet inför en studie
- Dels när enskilda doktorer utför uppdrag, konsultationer

I ovan angivna fall har ännu inget huvudmannaavtal med sjukvårdshuvudmannen tecknats. Osäkerhet kan föreligga om huvudmannen känner till aktiviteten vilket kan vara problematiskt.



• I övrigt innehåller den nya överenskommelsen tydliga förändringar när det gäller fördelning av kostnader för resor, kost, logi och förutsättningar för möten utomlands.

Förarbete till en studie innan huvudmannaavtal skrivits på. Hur får kontakter med medarbetare i hälso- och sjukvården tas av läkemedelsföretag?

I överenskommelsen om samverkan står att: *"Läkemedelsföretagens uppsökande verksamhet får endast ske efter överenskommelse med sjukvårdshuvudmannen eller dennes kontaktperson. Inga andra besök eller kontakter skall förekomma."*

Denna skrivning gäller främst vid produktinformation och utbildningar. Både LIF och Lf/SLL har sagt att kontakter när det gäller kliniska prövningar skall kunna tas som tidigare. Detta torde avse både telefonsamtal och korta möten på sjukvårdspersonalens arbetsplats. Man bör dock kontrollera de olika landstingens egna riktlinjer som kan skilja sig något. Man bör också vara restriktiv med att bjuda in till informationsmöten avseende kliniska prövningar innan ett huvudmannaavtal är tecknat, särskilt om mötet medför kostnader för resa och/eller kost och logi. I de fall då detta blir aktuellt rekommenderar vi att inbjudan skall ställas till sjukvårdshuvudmannen eller dennes kontaktperson, med hänvisning till vilken medarbetare man initialt kontaktat för studien. Innan en medarbetare från hälso- och sjukvård åker på sådana möten bör läkemedelsföretaget och sjukvårdshuvudmannen skriftligen ha gjort upp om hur faktiska kostnader skall fördelas.

Konsultationer

Den nya överenskommelsen omfattar som tidigare angivits även konsultationer. Från och med årsskiftet skall sjukvårdshuvudmannen godkänna alla bisysslor som sjukvårdspersonal har. Det är alltså alltid sjukvårdshuvudmannen som avgör om bisysslan är "förtroendeskadlig" eller inte. Man bör vara uppmärksam på att sjukvårdshuvudmannen även skall ha kännedom om arbete i olika kommittéer, nationella eller regionala koordinatorsuppdrag, "advisory boards" etc. Dessa avtal skall även skriftligen godkännas av sjukvårdshuvudmannen och de blir då offentliga dokument. Notera även att det inte finns uppdrag som kan göras på "fritiden" för att på så sätt undgå arbetsgivarens bedömning. Så länge som uppdraget har en tydlig koppling till det ordinarie arbetet är det alltid arbetsgivaren som skall godkänna att det utförs. Vissa landsting har också i sina egna riktlinjer slagit fast att konsultationer företrädesvis skall göras som "uppdrag i tjänsten". I dessa fall kommer landstinget att bli avtalsparten och betalningen går också direkt till landstinget.

Representation, resa, kost, logi och kostnadsfördelning

En väsentlig del i den nya överenskommelsen är att all samverkan skall präglas av måttlighet. Det gäller såväl resor som kost och logi. Inga sociala aktiviteter får förekomma vid någon typ av samverkan. Exempel på sociala aktiviteter är golf, guide visningar på museer, konstutställningar, sightseeing mm. Öl och vin kan erbjudas som måltidsdryck, aldrig sprit. Prövarmöten omfattas naturligtvis även av dessa regler.



Under studietiden uppstår tillfällen då det är naturligt att ta ett avbrott i arbetet för en gemensam paus t.ex. vid monitorering. Då bör ett företag ha möjlighet att representera men naturligtvis gäller ovan nämnda begränsningar. Måttligheten gäller också antalet tillfällen för representation.

Ett läkemedelsföretag får enligt den nya överenskommelsen maximalt bekosta 50 % av resa, kost och logi vid en utbildningsaktivitet. När det gäller möten som är nödvändiga för att genomföra en klinisk prövning, t.ex. startmöte för prövare och sköterskor, kan företagen ersätta resa, kost och logi fullt ut men detta skall då tydlig skrivas in i huvudmannaavtalet. Vid möten som sker innan ett huvudmannaavtal tecknats med den enskilda kliniken rekommenderar vi som sagts tidigare att inbjudan ställs till sjukvårdshuvudmannen. I samband med denna inbjudan rekommenderar vi att en specifikation av uppkomna kostnader i samband med mötet (resa, kost, logi) och en notering om hur ersättning för mötesdeltagarens arbetstid skall regleras sätts samman. Detta dokument bör undertecknas av båda parter.

Möten utomlands

Sammankomster skall enligt överenskommelsen hållas på arbetstid och så nära arbetsplatsen som möjligt. Det är inte längre möjligt att genomföra möten utomlands om majoriteten av deltagarna kommer från Sverige. Även om kravet med majoritet av deltagare från andra länder än Sverige är uppfyllt så kommer säkert vissa sjukhus-huvudmän att ifrågasätta om deras medarbetare skall åka på internationella prövarmöten. I många fall kommer de säkert att förorda nationella eller åtminstone nordiska möten för att minimera frånvaron från arbetsplatsen.

Kort så innebär det att för nationella studier är mötesplatsen Sverige och det är endast vid internationella studier som det kan bli aktuellt med prövarmöten utomlands.

Prövare på kongresser

I vilka fall kan kongressbesök ingå i en klinisk studie? Vid en bedömning av detta är våra rekommendationer att noga skilja på vad som är en naturlig del av den kliniska prövningen och vad som kan betraktas som utbildning. Innan en prövning startas skall kontroll göras om prövaren har tillräckliga kunskaper för att kunna genomföra denna prövning.

- JA - till möte där resultaten presenteras från den egna studien,
- NEJ - i övrigt eftersom besöket troligen inte kan relateras till studien, utan är mer att betrakta som en utbildning

Prövarmöte i samband med internationell kongress

- JA - till prövarmötet om majoriteten av deltagarna ej kommer från Sverige,
- NEJ - till kongressbesök eftersom det sannolikt är utbildning som inte har med prövningen att göra

Vem representerar sjukvårdshuvudmannen?

Rätt att teckna firma för landstinget har formellt bara landstingets högsta chef, vilken ofta av praktiska skäl delegerar denna rätt till underställda medarbetare inom landstinget. Denna delegering når inte alltid ned till verksamhetschef när det gäller kliniska prövningar.



Precis som en företagare bör kunna visa ett registreringsbevis som bekräftar hans eller hennes rätt att teckna firma bör personer inom företag och landsting som fått rätten delegerad till sig kunna visa ett dokument som styrker detta. Värt att notera är också att för "Advisory boards" skall deltagande ofta godkännas högt upp i landstingens organisation, i t.ex. Stockholms Läns Landsting skall detta godkännas av landstingsdirektören och vid KI av prefekt.

Uppdateringar och granskning

Det är i dagsläget inte klart hur överenskommelsen kommer att tolkas i detalj och detta gäller i synnerhet vid arbetet med kliniska prövningar. Vissa landsting har egna riktlinjer för hur arbetet med kliniska prövningar skall utföras och dessa hittar du ofta genom att söka på deras hemsidor. En god arbetshypotes är att all samverkan skall tåla en objektiv granskning av tredje part.

Vi har i denna artikel försökt ge en översikt av överenskommelsen och dess tolkning. För att kontrollera detaljer och ev. förändringar kan man titta på LIF och Lfs hemsidor. Där hittar man också hela överenskommelser och andra dokument.

I nästa nummer:

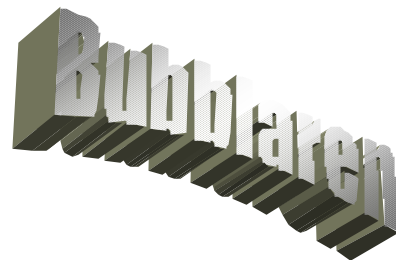
Allmänt om avtal och de vanligaste fel som parterna gör vid avtalsteckning.

Per Lundström och Anders Niklason,
MCR, Medical Competence and Resources

Frågespalt om avtal och samarbete vid kliniska prövningar

Samarbete mellan MCR och Prövningen

Under året kommer du att kunna ställa frågor om avtal och samverkan vid kliniska prövningar till Anders Niklason och Per Lundström på MCR. En del av dessa kommer att besvaras i tidningens frågespalt. Skicka in din fråga på info@mcr.nu eller till Prövningens redaktion. Glöm inte att skicka med ditt telefonnummer.



Om du tror att du kan, eller om du tror att du inte kan, så har du rätt.

Henry Ford





Rekord vid diplomeringen i höstas

Vid diplomeringsprovet den 8-9:e december 2004 godkändes inte mindre än nio kliniska prövningsexperter:

- *Christina Alm*, MSD (Sweden) AB, Sollentuna
- *Maria Enkullen Moskovits*, Kliniska prövningsenheten, Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
- *Katarina Eriksson*, Amgen AB, Stockholm
- *Mats Hellström*, Kliniska prövningsenheten, Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
- *Kajsa Lagerlöf*, SEDOC PM, Solna
- *Berit Legerstam*, Kvinnohälsan, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
- *Lena Olausson*, Kliniska prövningsenheten, Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
- *Charlotta Smålander*, Organon AB, Göteborg
- *Marie Weidstam*, Kliniska prövningsenheten, Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

som förutom skriftlig tentamen och muntligt förhör hade att redovisa varsin hemuppgift.

Diplomen delades ut den 10:e mars i Stockholm i samband med temadagen "Elektronisk datahantering i kliniska prövningar".



Diplom i klinisk prövning våren 2005

Den 8-9:e juni anordnar Svenska utbildningsrådet för klinisk prövning nästa prov för Diplom i klinisk prövning. Provet, som äger rum i Stockholm, består av hemuppgift, skriftligt test den 8:e och muntligt förhör den 9:e juni.

Diplomeringen är avsedd för personer som arbetar med kliniska prövningar inom sjukvård eller industri/CRO (t.ex. forsknings-sköterskor, biomedicinska analytiker, läkare, kliniska prövningsledare) och som har *både* gedigna teoretiska kunskaper och lång praktisk erfarenhet av kliniskt prövningsarbete.

Information om t.ex. förkunskapskrav och läsrekommendationer samt ansökningshandlingar finns att hämta på www.swepharm.se eller kan rekvireras från Inger Fagerhäll, tel 08-723 50 87, fax 08-20 55 11, e-post: inger.fagerhall@swepharm.se

Sista dag för ansökan till vårens prov är **15:e april**.





Läkemedel i klinisk prövning

Under Läkemedelskongressen 2004 arrangerade Föreningen för Klinisk prövning en dag med rubriken "Prövningsläkemedel – en nödvändighet". Moderator var apotekare Johanna Wikman.

Förmiddagen inleddes med att Gunilla Eriksson, Apotekets Produktion & Laboratorier och Anders Nyberg, H. Lundbeck A/S gjorde en växelvis genomgång av **Hantering av prövningsläkemedel – vad säger regelverken?** Gällande regelverk presenterades. Grunden vid tillverkning av prövningsläkemedel är GMP. Detta för att säkerställa patient-säkerheten och prövningsresultatet. GMP ställer bl.a. krav på tillverknings-tillstånd, kvalitetssystem och kvalitetsledning, personal, lokaler och utrustning, dokumentation, tillverkning, frisläppning, leveranser, indragningar, retur och destruktion.

Läkemedelshantering i praktiken – tips och reflektioner följde därefter. Ulrika Ivarsson, AstraZeneca R&D Mölndal presenterade vad IPS, Investigational Products Service i Mölndal gör. Enheten har 35 anställda och levererar ca 100 000 patientförpackningar per år.

Den stora utmaningen är att planera behovet av läkemedel i R&D klimat: projektplaner kan ändras, läkemedel med korta hållbarhetstider, begränsad tillgång på läkemedel, inklusionshastigheten och deltagande länder.

Det rör sig ofta om stora studier och många jämförelsepreparat. Det kan vara svårt att anskaffa jämförelsepreparat till globala studier med stora kvantiteter.

I distributionsledet kan kraven variera ifråga om importlicenser och analyscertifikat beroende på mottagarland. Val av transportföretag kan vara betydelsefullt för hjälp med tullklarering och kyl- och frys-transporter.

Marit Westerlund Sjukhusapoteket Universitetssjukhuset Lund berättade att apoteket hanterar ca 100 prövningar. I 20 av dessa samordnar apoteket i Lund leveranserna till samtliga ingående centra i Sverige. Omfattningen av apotekens deltagande i en klinisk prövning varierar. Detta beroende av bl.a. prövningens komplexitet, vilken typ av läkemedel som ska prövas samt i vilken fas i prövningsprogrammet man befinner sig. Apoteket kan hjälpa till med beredning av injektions- eller infusions-lösningar, speciellt värdefullt när det är frågan om placebokontrollerade studier. Apoteket kan också fungera som "oblindad" part.

Ofta blir det behov av om- och tilläggs-märkning av prövningsläkemedel, som apoteket utför på uppdrag av sponsor. Innan studieavslut ska överblivna och ev. återlämnade läkemedel returneras eller destrueras enligt sponsorns önskemål med åtföljande dokumentation.

Forskningssköterskorna Inger Norrvinsdottir-Borg och Helen Lantz från Sahlgrenska sjukhuset Göteborg höll i den sista presentationen före lunch. De inledde med frågan: Var det bättre förr? Svaret kom direkt: Nej men enklare!

Läkemedlen levererades direkt till kliniken från sponsorn. Dokumentationen var mindre. Men när kliniken fick fem lastpallar med läkemedel önskade de hjälp från apoteket med förvaring.

Ny författning från Läkemedelsverket på 90-talet samt implementering av GCP, ledde till nytt arbetssätt. I de flesta fall sluts nu avtal om läkemedelshantering mellan sponsor och apotek. Utdelningen av läkemedel till patienterna sköts av sköterskorna på kliniken. För att arbetet ska ske så smidigt som möjligt är det viktigt med gott samarbete med patienten i fokus.

Elisabeth Lundberg

Regionalt provningsansvarig
Karolinska apoteket



Temadagens eftermiddag fortsatte med **Fynd och fallgropar – GCP-inspektörens perspektiv** där Bengt Berglund från Läkemedelsverket beskrev syftet med inspektioner, vilka regelverk som tillämpas och berättade allmänt om hur inspektioner går till.

Generellt sett fungerar hanteringen av provningsläkemedel bra på provningsplatserna. Exempel på fynd vid inspektioner:

- Dokumentation på vad som levererats och returnerats stämmer inte eller saknas. T.ex. stämmer ej uppgifter i CRF med sammanställning i provvarpärm, dokumentationen är gjord av monitor eller upprättad i efterhand.

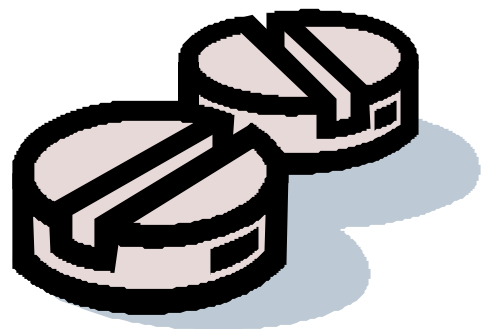
- Dispens från Läkemedelsverket för leverans direkt till klinik, utan att använda apotek, saknas.

- Läkemedel förvaras felaktigt i olåst utrymme eller utan temperaturkontroll. T.ex. förvaring av läkemedel i kylskåp där också mat förvaras, förvaring i garderob med genomgående varmvattensrör, läkemedel förvarat i skåp i korridor med svagt lås, temperaturen monitorerad från termometer i fönsternisch istället för i läkemedelsskåpet. Läkemedel för tre olika studier förvarade i samma kyl och temperaturen antecknad på tre olika loggar med en skillnad på 4 grader.

- Etiketter som inte uppfyller alla krav. T.ex. etiketter som ändrats under studiens gång men ej godkänts av Läkemedelsverket.

- Delegering för att dela ut läkemedel saknas eller är ofullständig.

- Ommärkning saknas eller utförts felaktigt, t.ex. ommärkning av nytt utgångsdatum som utförts av monitor trots att Läkemedelsverkets godkännande var villkorat till ommärkning via apotek.



- Rutiner för kodbrytning saknas eller är ofullständiga, t.ex. instruktioner för kodbrytning via IVRS saknades i prövarpärmen.

Budskapet från Bengt Berglund var att det är bättre att satsa på utbildning av provningspersonalen än att kontrollera sig till en bra kvalitet.

Erik Thorsell, kvalitetsdirektör på Apoteksbolaget gick igenom **GMP-krav** på studieläkemedel.

Läkemedelsverket kräver att anläggning i 3:e land som tillverkar studieläkemedel ska vara GMP-inspekterat. Detta ställer till problem för anläggningar i USA, då FDA normalt inte inspekterar anläggningar som tillverkar studieläkemedel. En lösning blir då en GMP-inspektion från EU-myndighet. Audit av företagets QP (qualified person) som verifieras av lokal myndighet är en annan möjlighet, men även det är svårt att uppnå i USA. Inom EU gäller en standard, så tillverkningsenheter inom EU ska regelbundet vara GMP-inspekterade. Vissa länder har ett Mutual Recognition-avtal (MRA).

GMP i tillämpliga delar gäller även vid tillverkning av studieläkemedel. Direktiv om GMP (2003/94/EC) innehåller krav om utvärdering av studieläkemedel före frisläppande samt krav på märkning och spårbarhet. Annex 16 (Volym 4, the EU Guide to Good Manufacturing Practice) handlar om kraven på och ansvaret för QP (qualified person) och Annex 13 (Volym 4, the EU Guide to Good Manufacturing Practice) handlar om just studieläkemedel.

Frisläppning av studieläkemedel ska ske i två steg; kontroll av kvalitet och av regulatoriska dokument. Procedur för att bryta koder måste vara klar innan skeppning. Studieläkemedel som importeras ska ha en komplett slutkontroll hos exportören och behöver då inte omanalyseras av importören. Referensprover sparas vid tillverkningsenheten, medan studieläkemedel som returneras från studiecentra kan destrueras fortlöpande under studiens gång.

Ann-Margret Tallberg

Avdelningen för Klinisk Forskning
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB





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 etikprövningsnämnderna, 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 vissa studier kan det vara aktuellt att genomföra en interimanalys i en pågående klinisk prövning. Vilka allmänna villkor gäller vid utförandet av dessa och varför gör man en interimanalys?

Svar 1: Om man planerar att utföra en eller flera interimanalyser (IA) under en pågående studie så skall det beskrivas i studieprotokollet, och mer detaljerat i ett separat interimanalysprotokoll. Bl a bör det i detta tydligt framgå hur IA ska genomföras, vilka möjliga beslut IA kan leda till och om man behöver justera p-värdet vid den slutliga analysen av studien.

Det är således viktigt att noggrant dokumentera allt som har betydelse för planeringen och genomförandet av IA och av beslutsfattandet som bygger på resultatet. Det är i sammanhanget värt att påpeka att dessa beslut inte alltid behöver bygga på endast strikt statistiska resonemang.

Syftet med de flesta IA är att p.g.a. övertygande effekt- och/eller säkerhetsöverlägsenhet kunna ha möjlighet att i förtid stoppa studien. Men IA kan också genomföras av flera andra anledningar, t.ex. på grund av att man vill ha möjlighet att stoppa studien i brist på effekt- eller säkerhetsskillnad mellan två eller fler behandlingsgrupper. I regel krävs en justering av p-värdet vilket innebär att, i en studie där man vill kunna påvisa skillnad mellan behandlingsgrupper, krävs ett mindre p-värde i den slutliga analysen för att kunna hävda att man har en signifikant skillnad än vad som hade varit fallet om man kört studien utan någon IA. I normalfallet krävs ju $p < 0.05$, men om man har utfört en IA kan det krävas exempelvis $p < 0.04$ i den slutliga analysen.

Om p-värdet behöver justeras eller inte är avhängigt av syftet med IA. Principiellt gäller att om IA ger möjlighet att i förtid stoppa studien så skall p-värdet justeras. Resultat från IA som leder till att man ändrar något i studien, t.ex. i inklusionskriterierna, kan i vissa fall leda till att bias introduceras och därmed kan studien på ett allvarligt sätt skadas. För att undvika denna risk är det därför viktigt att ha god kontroll på vilka som får ta del av resultat från IA. Om en så kallad Data Monitoring Committee ingår i en studie



och tar del av resultat från IA så är det viktigt att ha god kontroll över denna kommittés överläggningar och tillhörande mötesanteckningar. Slutligen, IA bör inte användas med syfte att kunna omformulera studiens frågeställning och/eller att ändra studiens hypotes.

Fråga 2: I en prövarinitierad klinisk prövning har man tillstånd från Läkemedelsverket att genomföra prövningen enligt det gamla systemet dvs ansökan skedde före 1 maj 2004. P.g.a. dålig rekrytering skall nu ytterligare ett centra öppnas. Hur går ansökningsförfarandet till? Är det enligt det gamla systemet då varje centers ansvariga prövare ansökte om tillstånd eller ska man söka enligt det nya systemet då den koordinerande prövaren ansöker?

Svar 2: Vi vill först poängtera att samma regler gäller för prövarinitierade studier som för andra s.k. företagssponsrade studier. Beträffande LV finns det klara regler. Läkemedelsverket kräver att man fyller i den gamla ansökningsblanketten. Var noga med att identifiera den ursprungliga ansökan t.ex. med diarienumret. Ansökan skall vara identisk med den koordinerande prövarens ansökan, bortsett från den nya prövarens personliga uppgifter samt planerade antal patienter som naturligtvis kan vara olika. Det förutsätts att när ett nytt center öppnas görs detta i samförstånd med den koordinerande prövaren. Ansökande prövare får ett godkännande brev från LV. Naturligtvis krävs godkännande från såväl LV som från etikprövningsnämnden.

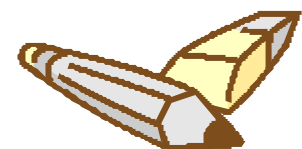
Beträffande etikprövningsnämnderna är förfarandet något oklart. Vi har inte fått fram något enhetligt förfarande. Man skall betänka att dessa nämnder inte alltid har tillgång till tidigare ansökan.

Vi rekommenderar därför att man kontaktar berörd etikprövningsnämnd för att få råd. Vi har tidigare poängterat att entydiga procedurer inte finns tillgängliga i alla frågor. Vi får avvakta utvecklingen.

Fråga 3: Jag håller just nu på med två enkäter som ska delas ut till patienter och besvaras anonymt. Det har kommit många olika bud om vad som gäller för just enkätundersökningar. En del påstår man ej behöver ansöka om godkännande hos etikprövningsnämnd andra menar att det krävs ett godkännande. Vidare har jag hört att tidskrifterna kräver att man haft undersökningen granskad och godkänd av en etikprövningsnämnd för att den skall kunnas publiceras. Skulle väldigt gärna vilja ha råd om detta.

Svar 3: Vi vill först hänvisa till Helsingforsdeklarationen där det står att läsa under artikel 27 att såväl forskare som tidskriftsutgivare har ett etiskt ansvar vilket får tolkas som att man bör ha en etisk granskning av projektet. Däremot i den nya etikprövningslagen (2003:460) särskilt 3 och 4 §§ som beskriver tillämpningsområden för lagen kan man tolka att forskning som består av en enkätundersökning, där skriftligt informerat samtycke inhämtas, inte omfattas av lagen. Vi rekommenderar dock att man till aktuell etikprövningsnämnd anhåller om ett rådgivande yttrande. På detta sätt har man inhämtat en etisk granskning dock utan ett formellt godkännande vilket bör tillgodose tidskrifternas krav.

Helena Lomberg





Tack för mig!

Så långt tillbaka som november 1998 såg jag en blänkare i "Prövningen" där man sökte en ny redaktör. Jag nappade på uppmaningen och har sedan dess varit med och utvecklat medlemsbladet till vad det är idag. Målsättningen har hela tiden varit att sprida kunskap och aktuella nyheter inom GCP och det kliniska prövningsområdet. Eftersom jag i mitt dagliga arbete som kvalitetsansvarig på Quintiles i Uppsala också jobbar med dessa frågeställningar har det givit väldigt mycket att kunna kombinera dessa två åtaganden. Nu har jag ändå bestämt mig för att lägga redaktörskapet på hyllan och satsa på nya spännande uppdrag. Ett stort lycka till önskar jag Marie och Katharina som jobbar vidare som redaktörer och TACK FÖR MIG!

Kerstin Ejerhed, QA Manager Quintiles



Redaktionens hörna

Deadline för bidrag till andra numret under 2005 är:

2:a 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:

mra@biolipox.com

katharina.erixon@schering.de

Ansvarig utgivare: Andreas Furängen

Skribenter detta informationsblad: Solveig Wennerholm, Anders Grahnén, Karin Eriksson, Marie Aldén Raboison, Per Lundström, Anders Niklason, Elisabeth Lundberg, Ann-Margret Tallberg, Helena Lomberg, Kerstin Ejerhed

Bilder: sidan 2, 3, 5, 6, 7, 11, 13, 14, 16 och 17 Microsoft; sidan 2 Master Clips, sidan 11 Anders Anjou, Nyhetstjänst AB